

Aus der Abteilung für Neurologie
des Klinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin

**INDIVIDUELLE UNTERSCHIEDE
DER THERAPEUTISCHEN PLASMAKONZENTRATIONEN
VON PHENYTOIN, PHENOBARBITAL UND
CARBAMAZEPIN UND IHRE KLINISCHEN URSACHEN**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ferdinand Haenel
aus Mannheim

1983

AUS DER
ABTEILUNG FÜR NEUROLOGIE DES KLINIKUM CHARLOTTENBURG
DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

INDIVIDUELLE UNTERSCHIEDE DER THERAPEUTISCHEN
PLASMAKONZENTRATIONEN VON PHENYTOIN, PHENOBARBITAL
UND CARBAMAZEPIN UND IHRE KLINISCHEN URSACHEN

INAUGURAL - DISSERTATION

ZUR
ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE
AN DEN MEDIZINISCHEN FACHBEREICHEN
DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

VORGELEGT VON
FERDINAND HAENEL
MANNHEIM

Referent: Priv. Doz. Dr. med Dieter Schmidt

Korreferent: Prof. Dr.med Folker Hanefeld

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am 16.8.1984

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	5
2.	Fragen der Untersuchung	6
3.	Patienten und Methodik	7
3.1	Auswahl der Patienten	7
3.2	Bestimmung der Plasmakonzentrationen	8
3.3	Datenerfassung	10
3.4	Klinische Daten aller Patienten	17
3.5	Statistische Auswertung	21
4.	Ergebnisse	22
4.1	Initialtherapeutische Plasmakonzentrationen	22
4.1.1	Phenytoin	23
4.1.2	Phenobarbital	24
4.1.3	Carbamazepin	25
4.1.4	Vergleich der klinischen Daten von Patienten mit hohen und Patienten mit niedrigen initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen	26
4.2	Erhaltungstherapeutische Plasmakonzentrationen	33
4.2.1	Phenytoin	34
4.2.2	Phenobarbital	35
4.2.3	Vergleich der klinischen Daten von Patienten mit hohen und Patienten mit niedrigen erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen	36
4.3	Initialtherapeutische und erhaltungstherapeutische Plasmakonzentrationen	40
4.3.1	Vergleich der klinischen Daten von Patienten mit initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen und Patienten mit erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen	43
4.3.2	Vergleich der initialtherapeutischen und erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen derselben Patienten	48

5. Diskussion	49
5.1 Therapeutische Plasmakonzentrationen	49
5.2 Gründe für die individuellen Unterschiede der therapeutischen Plasmakonzentrationen	60
5.2.1 Schwere der Epilepsie	60
a) Definition	60
b) Klinische Parameter der Schwere der Epilepsie	61
c) Therapeutische Plasmakonzentrationen und Schwere der Epilepsie	68
d) Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung	73
5.2.2 Kombinationstherapie	74
5.2.3 Plasmaeiweißbindung	75
5.2.4 Andere Medikamente	76
5.2.5 Toleranzentwicklung	77
5.2.6 Definition des Therapieeffektes	78
a) Literaturangaben	78
b) Definition des Therapieeffektes in der vorliegenden Untersuchung	79
c) Initialtherapeutische und erhaltungs- therapeutische Plasmakonzentrationen	80
5.2.7 Laborfehler	81
6. Zusammenfassung	82
7. Literatur	85

1. EINLEITUNG

Obwohl gesichert ist, daß die antiepileptische Wirkung mit steigender Plasmakonzentration von Phenytoin (5, 6, 12, 27, 31, 35, 40, 49), Phenobarbital (4, 7, 28, 29, 36, 49, 57) und Carbamazepin (9, 10, 11, 25, 32) zunimmt, ist bislang nicht systematisch untersucht, welche klinischen Bedingungen die Höhe der therapeutischen Plasmakonzentration, unter der ein Patient anfallsfrei wird, beeinflussen. Zu diesen klinischen Bedingungen könnten die Ätiologie und Dauer der Epilepsie, die Art und Häufigkeit der Anfälle, zusätzliche Antiepileptika, Toleranzentwicklung, Unterschiede in der Definition des Therapieeffekts, unterschiedlich hohe Plasmaproteinbindung sowie schließlich der neurologische und psychiatrische Befund des Patienten gehören (8, 21, 27, 43).

Es ist weiterhin vermutet worden, daß Patienten zu Beginn der Behandlung höhere Plasmakonzentrationen benötigen um anfallsfrei zu werden, im Vergleich zu der Plasmakonzentration, die im weiteren Verlauf die Anfallsfreiheit aufrecht erhält (49). Man hat daher eine initialtherapeutische Plasmakonzentration, unter der ein Patient erstmals anfallsfrei wird, von einer die Anfallsfreiheit aufrechterhaltenden erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentration unterschieden (49).

Die vorliegende Arbeit ermittelt die individuellen Unterschiede der therapeutischen Plasmakonzentrationen von Phenytoin, Phenobarbital und Carbamazepin und versucht die klinischen Ursachen für diese individuellen Unterschiede aufzudecken.

2. FRAGEN DER UNTERSUCHUNG

Folgende Fragen sollen in dieser Arbeit beantwortet werden:

- 1) Wie groß sind die individuellen Unterschiede der therapeutischen Plasmakonzentrationen von Phenytoin, Phenobarbital und Carbamazepin von Patienten mit Epilepsien, die seit 1973 in der Abteilung für Neurologie des Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin behandelt werden?
- 2) Sind die Unterschiede der therapeutischen Plasmakonzentration abhängig von der Art und Frequenz der Anfälle, von der Ätiologie und Dauer der Epilepsie und von dem neurologischen und psychiatrischen Befund des Patienten?
- 3) Ist die initialtherapeutische Plasmakonzentration, die erstmals zur Anfallsfreiheit führte, höher als die erhaltungstherapeutische Plasmakonzentration, die zur Erhaltung der Anfallsfreiheit notwendig ist?

3. PATIENTEN UND METHODIK

3.1. Auswahl der Patienten

Von den in der Epilepsieambulanz der Abteilung für Neurologie im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin und von den von Prof. Janz behandelten Patienten mit Epilepsie wurde anhand einer Patientenkartei des Antiepileptika-Labors eine Liste derjenigen Patienten angefertigt, bei welchen seit Februar 1973 im Verlauf ihrer Behandlung mindestens drei steady state Plasmakonzentrationen eines oder mehrerer in Kombination gegebener Antiepileptika bestimmt wurden. Hierbei handelt es sich um 579 Patienten. Von diesen hatten 231 Patienten mindestens ein Jahr keine Anfälle.

Die Durchsicht der Krankengeschichten ergab, daß 147 der 231 mindestens ein Jahr anfallsfreien Patienten zu dieser Zeit mit einem Antiepileptikum und 84 Patienten mit mindestens zwei Antiepileptika behandelt wurden.

Als alleiniges Medikament erhielten:

- 88 Patienten Phenytoin,
- 41 Patienten Primidon,
- 3 Patienten Barbexaclon,
- 4 Patienten Phenobarbital und
- 11 Patienten Carbamazepin.

Dies ergibt zusammen 147 Patienten, deren klinische Daten und Plasmakonzentrationen für diese Untersuchung herangezogen wurden.



3.2 Bestimmung der Plasmakonzentration

Seit Februar 1973 werden im Antiepileptika-Labor des Klinikum Charlottenburg Plasmakonzentrationen von Antiepileptika bestimmt. Die Bestimmungen von Phenytoin und Phenobarbital wurden bis Juni 1974 mit der gaschromatographischen Methode nach Kupferberg (20) durchgeführt. Seit Juni 1974 wird der Enzymimmunoassay EMIT (2) zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Phenytoin, Phenobarbital und Carbamazepin verwendet. Die gaschromatographische Untersuchung und der EMIT-Enzymimmunoassay liefern vergleichbare Ergebnisse (47).

Zur ständigen Qualitätskontrolle nimmt das Antiepileptika-Labor am Ringversuch von Prof. Richens, London, teil (42, Abb. 1).

Die Blutentnahme für die Bestimmung der Plasmakonzentration fand in der Regel 1 - 5 Stunden nach der Einnahme der Morgendosis statt.

```

OVERALL PERFORMANCE INDEX 3
SAMPLE:-PPC 10B2
INRUB:-CARBAMAZEPINE
METHOD:-EMIT

```

[illegible]

	TOTALS	METHOD
NUMBER ACCEPTED	209	91
NUMBER REJECTED	0	0
MEAN	247.32	252.74
STANDARD DEVIATION	43.27	34.69
COEF. OF VARIATION	17.50%	13.7%
MINIMUM	8.70	105.10
MAXIMUM	412.90	344.30
MEDIAN	247.80	253.7
MODE	239.00	263.00
SKEWED VALUE	217.30	
YOUR VALUE	266.60	
NO. STDS FROM MEAN	0.45	0.40
=====		
PERFORMANCE INDEX	2	2
INT'L LAB NAME	101	32

	TOTALS	METHOD
NUMBER ACCEPTED	195	102
NUMBER REJECTED		0
MEAN	40.00	40.84
STANDARD DEVIATION	8.57	9.74
COEFF. OF VARIATION	21.01%	22.61%
MINIMUM	0.80	6.50
MAXIMUM	96.00	96.00
MEDIAN	41.00	40.6
MODE	47.00	42.00
SPKED VALUE	37.00	
YOUR VALUE	59.10	
NO. SDs FROM MEAN	0.20	0.19
=====		
PERFORMANCE INDEX	3	1
INTER-AD RANK	50	20
=====		

Abb. 1: Ergebnisbogen der externen Qualitätskontrolle. Die mit <<< bezeichneten Werte sind die im Antiepileptika-Labor bestimmten Plasmakonzentrationen.

3.3. Datenerfassung

Jeder Krankengeschichte der 147 Patienten wurden folgende Daten entnommen:

- i) Alter und Geschlecht
- ii) Klassifikation der epileptischen Anfälle
Die Einteilung der epileptischen Anfälle erfolgte nach dem Vorschlag der Deutschen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie (13):
 - I. Partielle (fokale, lokalisierte) Anfälle
 - A. Einfach partielle Anfälle ohne Störung des Bewußtseins (Jackson-, Adversiv-anfälle)
 - B. Komplexe partielle Anfälle (psychomotorische Anfälle) mit Störung des Bewußtseins; manchmal Beginn mit einfacher Symptomatologie
 - C. Partielle Anfälle, die sich zu generalisierten tonisch-klonischen Anfällen entwickeln (Grand mal mit partiellem oder fokalem Beginn)
 - II. Generalisierte Anfälle
(konvulsiv oder nicht konvulsiv)
 - A. 1. Absencen
 2. Atypische Absencen
 - B. Myoklonische Anfälle (Impulsiv-Petit mal)
 - C. Klonische Anfälle
 - D. Tonische Anfälle
 - E. Tonisch-klonische Anfälle
 - F. Atonische Anfälle
 - III. Nicht klassifizierbare Anfälle
- iii) Dauer der Epilepsie

iv) Ätiologie der Epilepsie

- A. Unbekannt
- B. Hereditär (epileptische Anfälle in der Familie)
- C. Nach Hirnschädigung durch Tumor, Hirnoperationen und Unfall, nicht aber Geburtstrauma
- D. Nach entzündlicher Hirnschädigung (Enzephalitis, Meningitis)
- E. Nach perinataler Hirnschädigung
- F. Nach Fieberkrampf
- G. Andere bekannte Ursachen (z.B. Enzephalotoxikose, Pertussisenzephalopathie, Alkoholentzugsanfälle usw.)

v) Anfallsfrequenzen

Für jeden Anfallstyp (Auren, Absenzen und Impulsiv-Petit mal ausgenommen) wurde aus der Krankengeschichte die Zahl der Anfälle pro Jahr zu vier verschiedenen Zeitpunkten notiert:

- A. Im ersten Jahr der Epilepsie
- B. Im Jahr vor der Behandlung im Klinikum Charlottenburg
- C. Im Jahr vor der Bestimmung der ersten Plasmakonzentration
- D. Im Jahr vor dem letzten Anfall

iv) Datum des letzten Anfalls; Dauer der Anfallsfreiheit; Daten der letzten Rezidive

Beim letztmalig aufgetretenen Anfall oder bei einem Rezidiv sind alle Anfallsarten berücksichtigt. Ein Patient galt erst als anfallsfrei, wenn er mindestens ein Jahr keine Anfälle, auch keine Auren, Absenzen und Impulsiv-Petit mal mehr hatte.

vii) Art und Dosis des Antiepileptikum;

Art und Dosis anderer Medikamente

viii) Neurologischer und psychiatrischer Befund.

Ein pathologischer neurologischer (zentrale Paresen, Hirnnervensyndrome) und psychiatrischer Befund (neurotische Depressionen und andere Neurosen sowie lokale und diffuse hirnorganische Psychosyndrome) wurde der Krankengeschichte entnommen.

ix) Plasmakonzentrationen der Antiepileptika

Für jeden Patienten wurde ein Diagramm angefertigt, in welchem die Plasmakonzentrationen (Ordinate) und die Zeit (Abszisse) sowie das Datum des letzten Anfalls eingetragen wurde. Die Plasmakonzentration, bei der ein Patient erstmals anfallsfrei wurde, wurde als initialtherapeutische Plasmakonzentration definiert (Abb 2). Als anfallsfrei wurde ein Patient klassifiziert, wenn er mindestens ein Jahr ohne Anfälle und ohne Auren war.

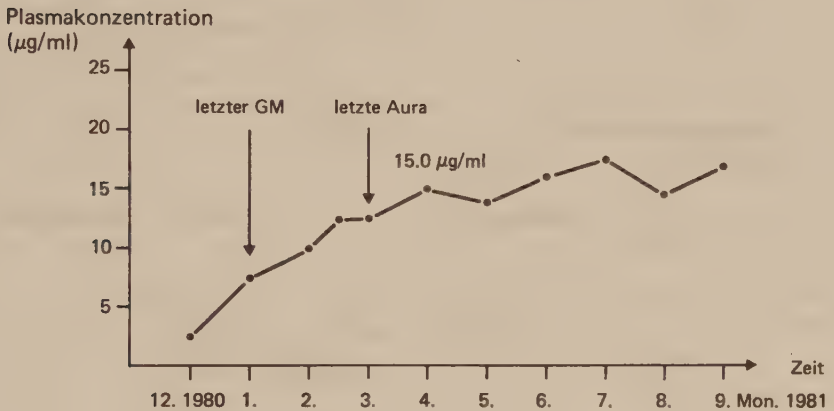


Abb. 2: Beispiel eines Plasmakonzentrationsverlaufs bei Eintritt der Anfallsfreiheit; initialtherapeutische Plasmakonzentration 15 $\mu\text{g/ml}$

Die initialtherapeutische Plasmakonzentration konnte definitionsgemäß nicht ermittelt werden, falls der Patient bei Bestimmung der ersten Plasmakonzentration bereits anfallsfrei war. Bei einigen dieser Patienten wurden während des Zeitraums, in welchem die Plasmakonzentrationen bestimmt wurden, Rezidive beobachtet, die anderen blieben während der ganzen Beobachtungszeit anfallsfrei. Bei Patienten mit Rezidiv wurde jeweils die niedrigere der beiden Plasmakonzentrationen, welche unmittelbar vor und nach einem Rezidiv bestimmt worden sind, als erhaltungstherapeutische Plasmakonzentration definiert (Abb. 3).

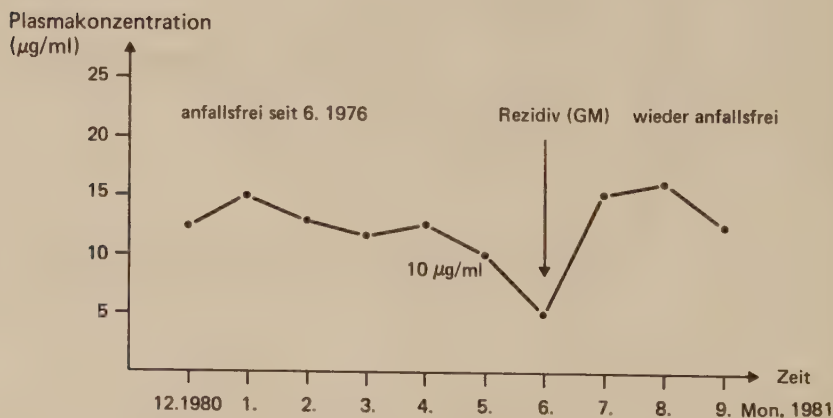


Abb. 3: Beispiel eines Plasmakonzentrationsverlaufs bei Auftreten eines Rezidivs nach mehrjähriger Anfallsfreiheit; erhaltungstherapeutische Plasmakonzentration 10 $\mu\text{g/ml}$

Bei den übrigen anfallsfrei gebliebenen Patienten wurde die niedrigste Plasmakonzentration als erhaltungstherapeutische Plasmakonzentration bezeichnet, falls noch mindestens zwei ähnlich niedrige Plasmakonzentrationen mit einer Abweichung von maximal 30% vom Vorwert vorlagen (Abb. 4).

Plasmakonzentration
($\mu\text{g/ml}$)

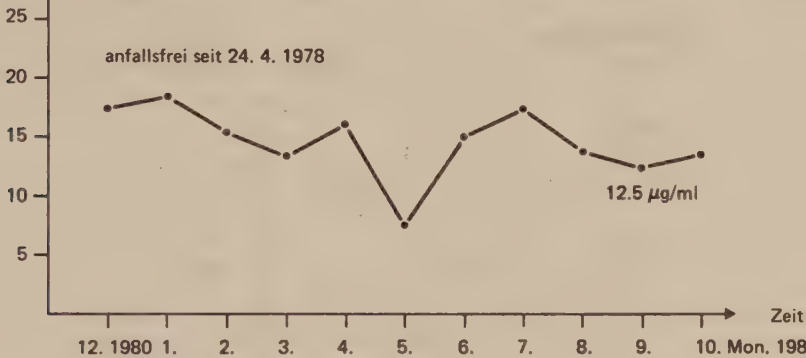


Abb. 4: Beispiel eines Plasmakonzentrationsverlaufs bei mehrjähriger Anfallsfreiheit ohne Rezidiv; erhaltungstherapeutische Plasmakonzentration 12,5 $\mu\text{g/ml}$

Von den 147 Patienten konnte bei 84 eine initialtherapeutische und bei 63 Patienten eine erhaltungstherapeutische Plasmakonzentration bestimmt werden. Bei 25 der 63 Patienten mit erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen waren während des Beobachtungszeitraums Rezidive aufgetreten. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum unter Kontrolle der Plasmakonzentrationen betrug 45,1 Monate (Bereich: 6-94).

Abbildung 5 zeigt die Häufigkeitsverteilung.

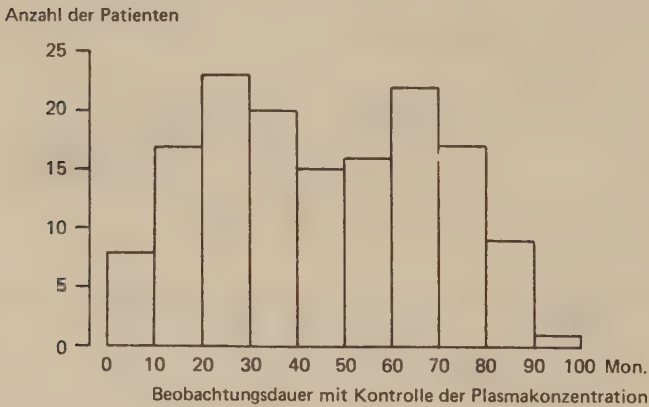


Abb. 5: Beobachtungszeitraum der Patienten unter Kontrolle der Plasmakonzentrationen

3.4 Klinische Daten aller Patienten

Im Folgenden wird eine Übersicht über die klinischen Daten der 147 Patienten gegeben.

	n
Zahl der Patienten	147; 99m, 48w
Alter (Jahre)	40 (11-82)
Klassifikation der Epilepsie	
generalisiert (gen.)	78
fokal (fok.)	52
gen. und fok. Momente	17
Klassifikation der Anfälle	
Grand mal (GM)	74
GM und psychomotorischer Anfall	28
GM und Jackson- oder Adversiv-Anfall	7
GM und Absencen	7
GM und Impulsiv-Petit mal (IPM)	14
GM und IPM und Absencen	2
Jackson- oder Adversiv-Anfall	6
Psychomotorischer Anfall	9
Ätiologie der Epilepsie	
unbekannt	95
hereditär	14
Tumor, Unfall, Operation	24
perinatal	7
Enzephalitis, Meningitis	6
Fieberkrampf	1
Dauer der Epilepsie (Jahre)	17 (2-55)

Tab. 1: Klinische Daten der Patienten

Das durchschnittliche Alter beträgt $39,7 \pm 15,5$ Jahre (Bereich: 11 - 82 Jahre). Von den 147 Patienten sind 99 Männer und 48 Frauen.

78 Patienten weisen eine generalisierte Epilepsie, 52 eine fokale Epilepsie und 17 Patienten eine nach der Internationalen Klassifikation unklassifizierbare Epilepsie mit generalisierten und fokalen Momenten auf.

Nur eine Anfallsart hatten 89 Patienten, während bei 56 Patienten zwei und bei 2 Patienten drei Anfallsarten aufgetreten sind.

74 Patienten haben eine Epilepsie mit ausschließlich Grand mal, 58 Patienten haben Grand mal und kleine Anfälle und 15 Patienten haben nur kleine Anfälle. Von den 58 Patienten mit Grand mal und kleinen Anfällen haben 28 Patienten Grand mal und psychomotorische Anfälle,

7 Patienten Grand mal und Jackson- bzw. Adversivanfälle,

7 Patienten Grand mal und Absenzen,

14 Patienten Grand mal und Impulsiv-Petit mal und

2 Patienten Grand mal mit Impulsiv-Petit mal und Absenzen.

Von den 15 Patienten mit ausschließlich kleinen Anfällen haben 6 Patienten Jackson- bzw. Adversivanfälle und 9 Patienten psychomotorische Anfälle.

95 Patienten haben eine Epilepsie unbekannter Ätiologie.

Bei 52 Patienten ist die Ätiologie bekannt. Von den 52

Patienten mit Epilepsien bekannter Ätiologie ist die

Genese in 14 Fällen hereditär, 24 Patienten hatten eine Hirnschädigung (inklusive Tumor), 7 Patienten einen Resi-

dualschaden nach perinatalem Trauma, 6 Patienten hatten eine Enzephalitis oder eine Meningitis und ein Patient gab einen Fieberkrampf in der Anamnese an.

Die durchschnittliche Zahl der Anfälle betrug für alle Anfälle (Auren, Absencen und Impulsiv-Petit mal ausgenommen):

im ersten Jahr der Epilepsie	27,5	(Bereich: 0-300),
im Jahr vor hiesiger Behandlung	36,9	(Bereich: 0-300),
im Jahr vor Bestimmung der ersten Plasmakonzentration	24,8	(Bereich: 0-300),
im Jahr vor dem letzten Anfall	23,9	(Bereich: 0-300).

Die durchschnittliche Zahl nur der Grand mal-Anfälle, die isoliert oder in Kombination mit Auren, Absencen oder Impulsiv-Petit mal auftraten, betrug:

im ersten Jahr der Epilepsie	10,0	(Bereich: 0-144),
im Jahr vor hiesiger Behandlung	9,8	(Bereich: 0-120),
im Jahr vor Bestimmung der ersten Plasmakonzentration	7,0	(Bereich: 0-120),
im Jahr vor dem letzten Anfall	7,1	(Bereich: 0-120).

Die durchschnittliche Dauer der Epilepsie beträgt
 $17 \pm 12,5$ Jahre (Bereich: 2 - 55) (Abb. 6).

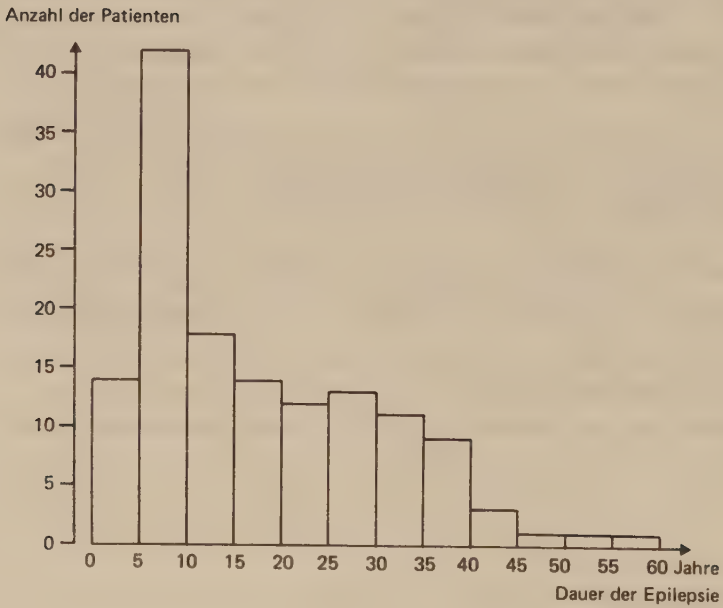


Abb. 6: Dauer der Epilepsien

Bei 88 Patienten ergab die klinische Untersuchung keinen pathologischen neurologischen oder psychiatrischen Befund. Bei den übrigen 59 Patienten hatten 26 einen auffälligen neurologischen Befund, 25 Patienten einen auffälligen psychiatrischen Befund und 8 Patienten einen auffälligen neurologischen und psychiatrischen Befund.

3.4. Statistische Auswertung

Für den Vergleich der Daten zweier Patientengruppen wurde der Fisher-Test und der zweiseitige Wilcoxon-Test verwendet. Der Unterschied zweier Stichproben wird als signifikant bezeichnet, wenn er auf dem 5%-Niveau ($P \leq 0,05$) gesichert ist (45).

4. ERGEBNISSE

Bei 84 der 147 Patienten wurden initialtherapeutische Plasmakonzentrationen und bei den übrigen 63 Patienten erhaltungstherapeutische Plasmakonzentrationen bestimmt..

4.1 Initialtherapeutische Plasmakonzentrationen

Bei 84 der 147 Patienten konnte eine initialtherapeutische Plasmakonzentration von Phenytoin (n = 53) oder Phenobarbital (n = 20) oder Carbamazepin (n = 11) ermittelt werden.

4.1.1 Phenytoin

Die durchschnittliche initialtherapeutische Plasmakonzentration der 53 mit Phenytoin behandelten Patienten beträgt $17,96 \pm 10,4$ (3 - 50) $\mu\text{g/ml}$ (Abb. 7). 49% aller Werte liegen außerhalb des in der Literatur mit 10 - 20 $\mu\text{g/ml}$ angegebenen Bereiches.

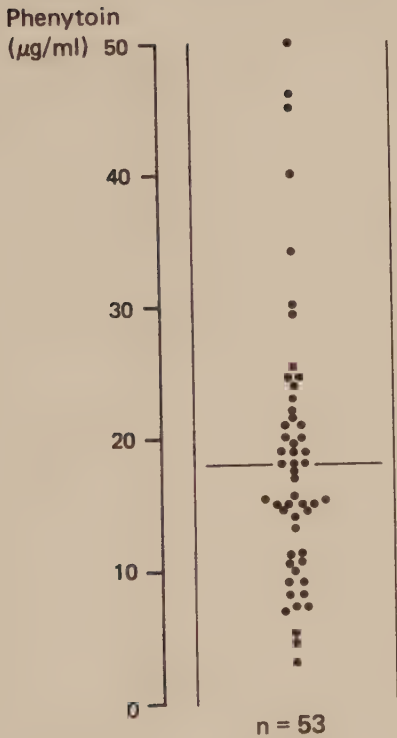


Abb. 7:
Initialtherapeutische
Plasmakonzentrationen
von Phenytoin.
Mittelwert: $17,96 \pm 10,4$ $\mu\text{g/ml}$
Bereich: 3 - 50 $\mu\text{g/ml}$

4.1.2 Phenobarbital

Bei den 20 mit Phenobarbital behandelten Patienten liegen die initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen bei $24,5 \pm 12,6$ ($3 - 43$) $\mu\text{g/ml}$ (Abb. 8). 25% der Plasmakonzentrationen liegen außerhalb des Bereiches von $10 - 40$ $\mu\text{g/ml}$, wie er in der Literatur angegeben ist. Von Patienten mit Primidonbehandlung lagen die Plasmakonzentrationen von Primidon leider nicht vor. Eine etwaige, bislang klinisch nicht zweifelsfrei belegte Eigenwirkung von Primidon konnte bei der Anlage der Arbeit nicht gesondert berücksichtigt werden.

Phenobarbital
($\mu\text{g/ml}$)



Abb. 8:
Initialtherapeutische
Plasmakonzentrationen
von Phenobarbital. Mit-
telwert: $24,5 \pm 12,6$ $\mu\text{g/ml}$,
Bereich: $3 - 43$ $\mu\text{g/ml}$.

4.1.3 Carbamazepin

Die 11 mit Carbamazepin behandelten Patienten haben initialtherapeutische Plasmakonzentrationen von $6,5 \pm 1,3$ (4,8 - 9,7) $\mu\text{g/ml}$ (Abb. 9).

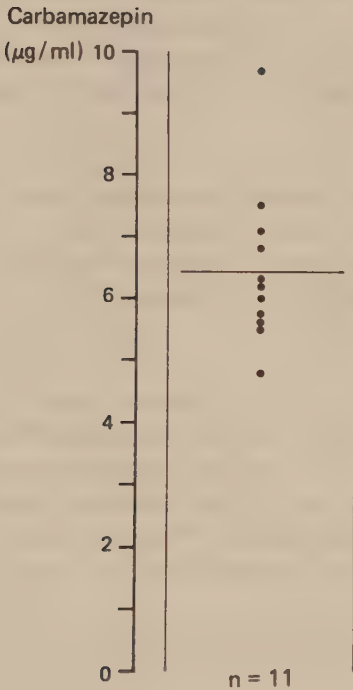


Abb. 9:
Initialtherapeutische
Plasmakonzentrationen
von Carbamazepin. Mit-
telwert: $6,5 \pm 1,3$ $\mu\text{g/ml}$,
Bereich: 4,8 - 9,7 $\mu\text{g/ml}$.

4.1.4 Vergleich der klinischen Daten von Patienten mit hohen und Patienten mit niedrigen initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen

Die 84 Patienten wurden nun in zwei Gruppen aufgeteilt. Patienten mit initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen von mindestens 15 µg/ml Phenytoin (n = 34), von mindestens 25 µg/ml Phenobarbital (n = 10) und von mehr als 6 µg/ml Carbamazepin (n = 6) wurden zusammengefasst zu einer Gruppe von 50 Patienten mit hohen initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen, während 34 Patienten mit unter diesen Werten liegenden therapeutischen Plasmakonzentrationen von Phenytoin (n = 19), Phenobarbital (n = 10) und Carbamazepin (n = 5) eine Gruppe von Patienten mit niedrigen initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen bildeten.

Der Vergleich der klinischen Daten ergibt eine Reihe statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den 50 Patienten mit hohen initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen und den 34 Patienten mit niedrigen initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen.

Patienten mit einer niedrigen initialtherapeutischen Plasmakonzentration wiesen in fast zwei Drittel der Fälle und somit statistisch signifikant häufiger generalisierte Epilepsien auf. Hingegen waren Epilepsien bekannter Ätiologie bei Patienten mit niedrigen initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen statistisch signifikant seltener (Tab. 2).

Patienten mit initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen			
klinische Daten	hoch	niedrig	P
Zahl der Patienten	50	54	
männlich	37	21	n.s.
weiblich	13	33	n.s.
Alter (Jahre)	36.9 (13-77)	43.2 (11-77)	n.s.
neurolog., psych. Befund			
ohne Befund	20	22	n.s.
mit Befund	30	12	n.s.
neurolog. Befund	15	5	n.s.
psych. Befund	12	5	n.s.
neurolog. u. psych. Befund	3	2	n.s.
Art der Epilepsie			
generalisiert	9 (18%)	22 (65%)	0.003*
fokal	33 (66%)	8 (23%)	0.01*
generalisierte und fokale Momente	8	4	n.s.
Dauer der Epilepsie (Jahre)	14.1 (2-37)	16.9 (2-55)	n.s.
Ätiologie der Epilepsie			
unbekannt	25	27	n.s.
bekannt	25 (50%)	7 (21%)	0.03*
hereditär	4	2	n.s.
traumatisch	14 (28%)	3 (9%)	0.047*
Enzephalitis, Meningitis	2	2	n.s.
perinatales Trauma	5	0	n.s.
Fieberkrampf	0	0	n.s.

*Fisher-Test

Tab. 2: Vergleich der klinischen Daten von Patienten mit hohen und mit niedrigen initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen

Weiterhin unterscheiden sich die beiden Patientengruppen in der Art der Anfälle (Tab. 3). Bei Patienten mit niedrigen initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen traten häufiger ausschließlich Grand mal und seltener die Kombination von Grand mal und psychomotorischen Anfällen auf. Schließlich ist auffällig, daß in dieser Patientengruppe kein Patient ausschließlich kleine Anfälle hatte.

Sehr deutlich unterscheiden sich die beiden Patientengruppen in der Häufigkeit der Anfälle (Tab. 4). Patienten mit niedrigen initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen weisen bereits im ersten Jahr der Epilepsie eine um 91% niedrigere mittlere Frequenz aller Anfälle auf. Dieser Unterschied ist statistisch auf dem 0,1% Niveau signifikant.

Patienten mit
initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen

klinische Daten	hoch	niedrig	P
Art der Anfälle			
Grand mal isoliert und in Kombination mit anderen Anfällen	37	34	n.s.
Aufwach-Grand mal	1	4	n.s.
Schlaf-Grand mal	10	9	n.s.
Feierabend-Grand mal	0	1	n.s.
ohne Angaben zum Schlaf-wach-Rhythmus	26	20	n.s.
ausschließlich Grand mal	14 (28%)	26 (76%)	0,006*
Grand mal mit anderen Anfällen kombiniert	23	8	n.s.
Grand mal und psychomotorische Anfälle	16 (32%)	3 (9%)	0,027*
Grand mal und Jackson- bzw. Adversiv-Anfälle	5	1	n.s.
Grand mal und Absenzen	1	2	n.s.
Grand mal und impulsiv-Petit mal	1	2	n.s.
Grand mal mit impulsiv-Petit mal und Absenzen	0	0	n.s.
nur kleine Anfälle	13 (26%)	0	0,002*
Jackson oder Adversiv-Anfälle	5	0	n.s.
psychomotorische Anfälle	8 (16%)	0	0,02*
Jackson- oder Adversiv-Anfälle isoliert und in Kombination mit anderen Anfällen	10 (20%)	1 (3%)	0,03*
psychomotorische Anfälle isoliert und in Kombination mit anderen Anfällen	24 (48%)	3 (9%)	0,001*
Zahl der Anfallstypen			
nur ein Anfallstyp	27	26	n.s.
zwei Anfallstypen	23	8	n.s.
drei Anfallstypen	0	0	n.s.
Dauer der Anfallsfreiheit/ Epilepsiedauer	0,39 ± 0,29 (0,01-1,0)	0,44 ± 0,29 (0,02-0,96)	n.s.
Anfallsrezidive			
mit Rezidiv	11	10	n.s.
ohne Rezidiv	39	24	n.s.

*Fisher-Test

**Wilcoxon-Test

Tab. 3: Vergleich weiterer klinischer Daten von Patienten mit hohen oder mit niedrigen initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen

Patienten mit
initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen

Anfallsfrequenzen aller Anfälle außer Auren, Absencen und Impulsiv-Petit mal	hoch (n_1)	niedrig (n_2)	P
Im ersten Jahr der Epilepsie ($n_1=46, n_2=28$)	60.9 (0-300)	5.4 (1-18)	0.001*
Im Jahr vor hiesiger Behandlung ($n_1=40, n_2=27$)	77.8 (2-300)	4.7 (1-12)	0.000001*
Im Jahr vor Bestimmung der ersten Plasmakonzen- tration ($n_1=37, n_2=26$)	68.2 (0-300)	5.8 (0-36)	0.00001*
Im Jahr vor letztem Anfall* ($n_1=39, n_2=27$)	63.0 (0-300)	5.7 (0-36)	0.0001*
Anfallsfrequenzen nur der Grand mal-Anfälle, die isoliert oder in Kom- bination mit Auren, Absencen oder Impulsiv-Petit mal auftraten			
Im ersten Jahr der Epilepsie ($n_1=15, n_2=25$)	29.4 (0-144)	4.8 (1-18)	0.04*
Im Jahr vor hiesiger Behandlung ($n_1=12, n_2=24$)	31.6 (2-120)	4.5 (1-12)	0.005*
Im Jahr vor Bestimmung der ersten Plasmakonzen- tration ($n_1=11, n_2=22$)	29.7 (0-120)	4.5 (0-12)	n.s.
Im Jahr vor letztem Anfall* ($n_1=10, n_2=23$)	23.5 (0-120)	4.5 (1-12)	n.s.

*Wilcoxon-Test

*Beim letztmalig aufgetretenen Anfall sind alle Anfallsarten berücksichtigt.
Ein Patient galt erst als anfallsfrei, wenn er keine Anfälle, auch keine Auren,
Absencen und Impulsiv-Petit mal mehr hatte.

Tab. 4: Vergleich der Anfallsfrequenzen von Patienten mit hohen oder mit niedrigen initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen

Noch deutlichere Unterschiede finden sich bei den mittleren Anfallsfrequenzen im Jahr vor der Behandlung in der neurologischen Abteilung des Klinikum Charlottenburg (Abb. 10), im Jahr vor der Bestimmung der ersten Plasmakonzentration und im Jahr vor dem letzten Anfall.

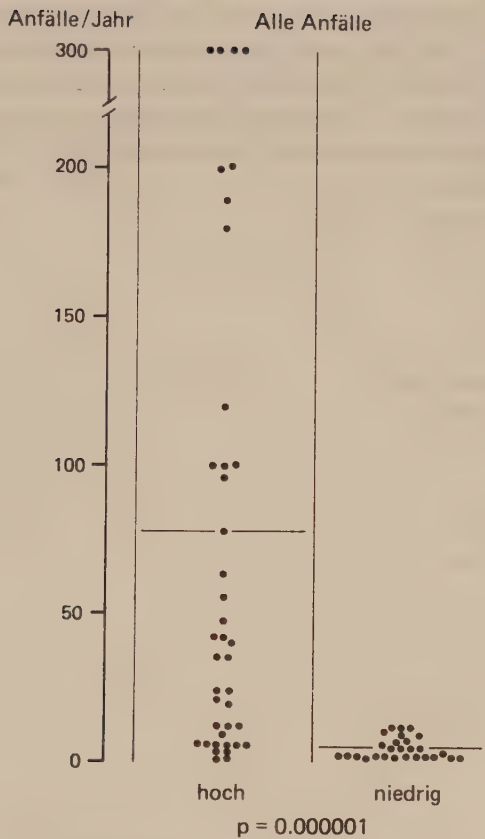


Abb. 10: Häufigkeit aller Anfälle im Jahr vor Behandlung in der Abteilung für Neurologie im Klinikum Charlottenburg bei Patienten mit hohen und mit niedrigen initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen

4.2 Erhaltungstherapeutische Plasmakonzentrationen

63 der 147 Patienten waren schon vor der Bestimmung der ersten Plasmakonzentrationen anfallsfrei. Bei diesen 63 Patienten konnten daher definitionsgemäß erhaltungstherapeutische Plasmakonzentrationen von Phenytoin (n = 35) und Phenobarbital (n = 28) bestimmt werden.

4.2.1 Phenytoin

Die erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen der 35 mit Phenytoin behandelten Patienten betragen im Durchschnitt $8,4 \pm 5,3$ (0 - 23,5) $\mu\text{g/ml}$ (Abb. 12).

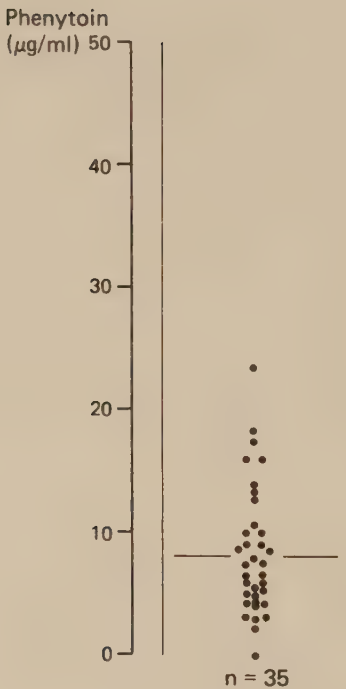


Abb. 12:
Erhaltungstherapeutische
Plasmakonzentrationen
von Phenytoin. Mittel-
wert: $8,4 \pm 5,3$ $\mu\text{g/ml}$,
Bereich: 0 - 23,5 $\mu\text{g/ml}$

4.2.2 Phenobarbital

Bei den 28 mit Phenobarbital behandelten Patienten liegen die erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen bei $11,8 \pm 7,5$ (0 - 27) $\mu\text{g/ml}$ (Abb. 13).

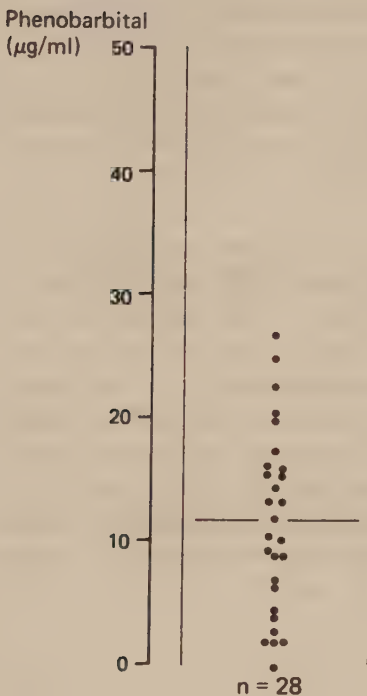


Abb. 13:
Erhaltungstherapeutische
Plasmakonzentrationen
von Phenobarbital. Mit-
telwert: $11,8 \pm 7,5$ $\mu\text{g/ml}$,
Bereich: 0 - 27 $\mu\text{g/ml}$.

4.2.3 Vergleich der klinischen Daten von Patienten mit hohen und Patienten mit niedrigen erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen

Analog zu den Patienten mit initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen wurden 29 Patienten mit erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen von mindestens 9 µg/ml Phenytoin (n = 13) und 10 µg/ml Phenobarbital (n = 16) zu einer Gruppe von Patienten mit hohen erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen und 34 Patienten mit unter diesen Werten liegenden Plasmakonzentrationen von Phenytoin (n = 22) und Phenobarbital (n = 12) zu einer Gruppe von Patienten mit niedrigen erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen zusammengefasst.

Patienten mit hohen und mit niedrigen erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen unterscheiden sich nicht in der Art, Ätiologie und Dauer der Epilepsie. Ebenso gibt es in der Häufigkeit der Anfälle zu Beginn der Epilepsie, im Jahr vor der Behandlung im Klinikum Charlottenburg, im Jahr vor der Bestimmung der ersten Plasmakonzentration und im Jahr vor dem letzten Anfall keine statistisch signifikanten Unterschiede, wenngleich die Patienten mit niedrigen erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen im Mittel einen Trend zu niedrigeren Anfallsfrequenzen zeigen (Tab. 5, 6, 7).

Patienten mit erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen			
klinische Daten	hoch	niedrig	P
Zahl der Patienten	29	34	
männlich	21	20	n.s.
weiblich	8	14	n.s.
Alter (Jahre)	38,5 (16-77)	41,3 (20-82)	n.s.
neurolog., psych. Befund			
ohne Befund	22	24	n.s.
mit Befund	7	10	n.s.
neurolog. Befund	2	4	n.s.
psych. Befund	4	4	n.s.
neurolog. u. psych. Befund	1	2	n.s.
Art der Epilepsie			
generalisiert	22	24	n.s.
fokal	5	6	n.s.
generalisierte und fokale Momente	2	4	n.s.
Dauer der Epilepsie (Jahre)	21,1 (2-46)	17,9 (4-40)	n.s.
Ätiologie der Epilepsie			
unbekannt	20	23	n.s.
bekannt	9	11	n.s.
hereditär	4	4	n.s.
traumatisch	3	4	n.s.
Enzephalitis, Meningitis	1	1	n.s.
perinatales Trauma	0	2	n.s.
Fieberkrampf	1	0	n.s.

*Fisher-Test

Tab. 5: Vergleich der klinischen Daten von Patienten mit hohen und mit niedrigen erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen

Patienten mit
erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen

Klinische Daten	hoch	niedrig	P
Art der Anfälle			
Grand mal isoliert und in Kombination mit anderen Anfällen	29	32	n.s.
Aufwach-Grand mal	13	8	n.s.
Schlaf-Grand mal	2	4	n.s.
Feierabend-Grand mal	1	1	n.s.
ohne Angaben zum Schlaf- wach-Rhythmus	17	19	n.s.
ausschließlich Grand mal	13	21	n.s.
Grand mal mit anderen Anfällen kombiniert	16	11	n.s.
Grand mal und psychomotorische Anfälle	6	3	n.s.
Grand mal und Jackson- bzw. Adversiv-Anfälle	0	1	n.s.
Grand mal und Absenzen	2	2	n.s.
Grand mal und impulsiv- Petit mal	7	4	n.s.
Grand mal mit impulsiv- Petit mal und Absenzen	1	1	n.s.
nur kleine Anfälle	0	2	n.s.
Jackson- oder Adversiv- Anfälle	0	1	n.s.
psychomotorische Anfälle	0	1	n.s.
Jackson- oder Adversiv- Anfälle isoliert und in Kombination mit anderen Anfällen	0	2	n.s.
psychomotorische Anfälle isoliert und in Kombina- tion mit anderen Anfällen	6	4	n.s.
Zahl der Anfallstypen			
nur ein Anfallstyp	13	23	n.s.
zwei Anfallstypen	15	10	n.s.
drei Anfallstypen	1	1	n.s.
Dauer der Anfallsfreiheit/ Epilepsiedauer	0.50 ± 0.20 (0.16-0.94)	0.58 ± 0.23 (0.15-1.0)	n.s.
Anfallsrezidive			
mit Rezidiv	12	13	n.s.
ohne Rezidiv	17	21	n.s.

* Fisher-Test

** Wilcoxon-Test

Tab. 6: Vergleich weiterer klinischer Daten von Patienten mit hohen oder mit niedrigen erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen

Patienten mit erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen			
Anfallsfrequenzen aller Anfälle außer Auren, Absencen und Impulsiv-Petit mal	hoch (n_1)	niedrig (n_2)	P
Im ersten Jahr der Epilepsie ($n_1=25, n_2=35$)	19.2 (1-300)	4.2 (1-24)	n.s.
Im Jahr vor hiesiger Behandlung ($n_1=25, n_2=25$)	33.6 (0-300)	9.6 (0-140)	n.s.
Im Jahr vor Bestimmung der ersten Plasmakonzen- tration ($n_1=27, n_2=25$)	4.5 (0-30)	2.1 (0-12)	n.s.
Im Jahr vor letztem Anfall* ($n_1=28, n_2=27$)	6.8 (0-50)	3.4 (0-24)	n.s.
Anfallsfrequenzen nur der Grand mal-Anfälle, die isoliert oder in Kom- bination mit Auren, Absencen oder Impulsiv-Petit mal auftraten			
Im ersten Jahr der Epilepsie ($n_1=19, n_2=24$)	8.0 (1-50)	3.4 (1-10)	n.s.
Im Jahr vor hiesiger Behandlung ($n_1=20, n_2=20$)	9.1 (0-50)	4.0 (0-17)	n.s.
Im Jahr vor Bestimmung der ersten Plasmakonzen- tration ($n_1=21, n_2=20$)	2.5 (0-20)	2.3 (0-12)	n.s.
Im Jahr vor letztem Anfall** ($n_1=22, n_2=22$)	6.4 (0-50)	3.0 (0-24)	n.s.

*Wilcoxon-Test

**Beim letztmalig aufgetretenen Anfall sind alle Anfallsarten berücksichtigt.
Ein Patient galt erst als anfallsfrei, wenn er keine Anfälle, auch keine Auren,
Absencen und Impulsiv-Petit mal mehr hatte.

Tab. 7: Vergleich der Anfallsfrequenzen von Patienten mit hohen oder mit niedrigen erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen

4.3 Initialtherapeutische und erhaltungstherapeutische Plasmakonzentration

Von den 84 Patienten mit initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen haben 53 Patienten Phenytoin, 20 Patienten Phenobarbital und 11 Patienten Carbamazepin eingenommen. Von 63 Patienten liegen erhaltungstherapeutische Plasmakonzentrationen vor, davon bei 35 Patienten von Phenytoin und bei 28 Patienten von Phenobarbital. Der Vergleich der initialtherapeutischen mit den erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen von Phenytoin und Phenobarbital liefert folgendes Ergebnis:

Phenytoin

Die erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen sind im Mittel um 53% niedriger (Signifikanzniveau: 0,0001%). Abbildung 14 zeigt die Häufigkeitsverteilung der beiden Stichproben.

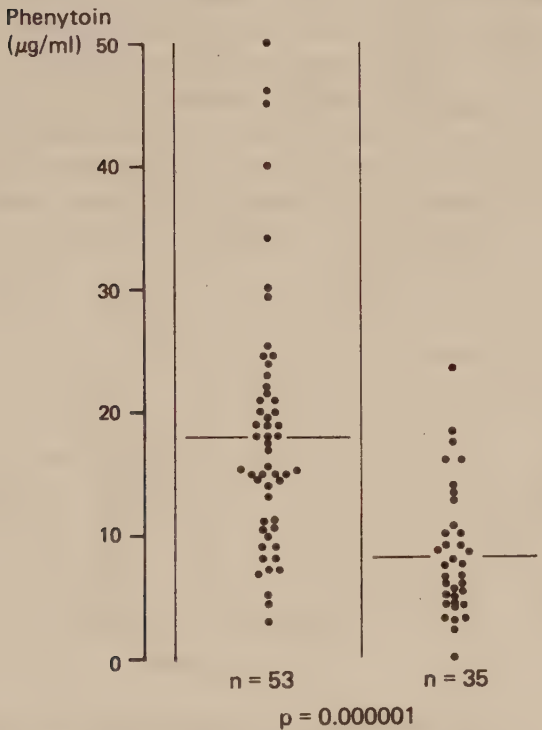


Abb. 14: Initialtherapeutische Plasmakonzentrationen (n = 53, Mittelwert: $17,96 \pm 10,4$ µg/ml, Bereich: 3 - 50) und erhaltungstherapeutische Plasmakonzentrationen (n = 35, Mittelwert: $8,4 \pm 5,3$ µg/ml, Bereich: 0 - 23,5) von Phenytoin. Signifikanzniveau: 0,0001%.

Phenobarbital

Der Mittelwert der erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen ist um 52% niedriger (Signifikanzniveau: 0,1%). Die Häufigkeitsverteilung der Plasmakonzentrationen ist in Abbildung 15 dargestellt.

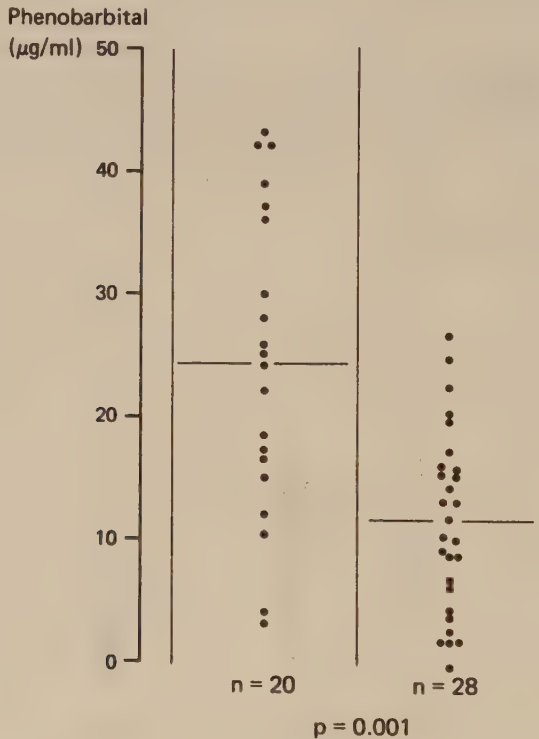


Abb. 15: Initialtherapeutische Plasmakonzentrationen ($n = 20$, Mittelwert: $24,5 \pm 12,6 \mu\text{g/ml}$, Bereich: 3 - 43) und erhaltungstherapeutische Plasmakonzentrationen ($n = 28$, Mittelwert: $11,8 \pm 7,4 \mu\text{g/ml}$, Bereich: 0 - 27) von Phenobarbital. Signifikanzniveau: 0,1%.

4.3.1 Vergleich der klinischen Daten von Patienten mit initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen und Patienten mit erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen

Patienten, bei denen erhaltungstherapeutische Plasmakonzentrationen bestimmt worden waren, haben seltener Epilepsien mit fokalen Anfällen und seltener einen pathologischen neurologischen Befund (Tab. 8). Dagegen finden sich in dieser Gruppe mehr Patienten mit Aufwach-Grand mal sowie Grand mal in Kombination mit Impulsiv-Petit mal und nur wenige Patienten, welche Schlaf-Grand mal und ausschließlich kleine Anfälle hatten (Tab. 9). Patienten mit erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen sind erwartungsgemäß länger anfallsfrei - auch in Relation zur Dauer der Epilepsie (Tab. 9).

Patienten mit initial- und
erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen

klinische Daten	initial-	erhaltungs-	P
Zahl der Patienten	84	95	
männlich	58	41	n.s.
weiblich	26	42	n.s.
Alter (Jahre)	39,4 (11-77)	40,0 (16-82)	n.s.
neurol., psych. Befund			
ohne Befund	42 (50%)	46 (73%)	0,04*
mit Befund	42 (50%)	17 (27%)	0,02*
neurol. Befund	20 (24%)	6 (10%)	0,03*
psych. Befund	17	8	n.s.
neurol. u. psych. Befund	5	3	n.s.
Art der Epilepsie			
generalisiert	32 (38%)	46 (73%)	0,008*
fokal	41 (49%)	11 (17%)	0,003*
generalisierte und fokale Momente	11	6	n.s.
Dauer der Epilepsie (Jahre)	15,2 (2-55)	19,4 (2-46)	n.s.
Ätiologie der Epilepsie			
unbekannt	52	43	n.s.
bekannt	32	20	n.s.
hereditär	6	8	n.s.
traumatisch	17	7	n.s.
Enzephalitis, Meningitis	4	2	n.s.
perinatales Trauma	5	2	n.s.
Fieberkrampf	0	1	n.s.

*Fisher-Test

Tab. 8: Vergleich der klinischen Daten von Patienten mit
initial- oder erhaltungstherapeutischen Plasma-
konzentrationen

Patienten mit initial- und
erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen

Klinische Daten	initial-	erhaltungs-	P
Art der Anfälle			
Grand mal isoliert und in Kombination mit an- deren Anfällen	71	61	n.s.
Aufwach-Grand mal	5 (6%)	21 (33%)	0,0003 ⁺
Schlaf-Grand mal	19 (25%)	6 (10%)	0,037 ⁺
Feierabend-Grand mal	1	2	n.s.
ohne Angaben zum Schlaf- wach-Rhythmus	46	32	n.s.
ausschließlich Grand mal	40	34	n.s.
Grand mal mit anderen Anfällen kombiniert	31	27	n.s.
Grand mal und psycho- motorische Anfälle	19	9	n.s.
Grand mal und Jackson- bzw. Adversiv-Anfälle	6	1	n.s.
Grand mal und Absenzen	3	4	n.s.
Grand mal und impulsiv- Petit mal	3 (3,5%)	11 (18%)	0,009 ⁺
Grand mal mit impulsiv- Petit mal und Absenzen	0	2	n.s.
nur kleine Anfälle	13 (15%)	2 (3%)	0,018 ⁺
Jackson- oder Adversiv- Anfälle	5	1	n.s.
psychomotorische Anfälle	8 (9%)	1 (1,5%)	0,049 ⁺
Jackson- oder Adversiv- Anfälle isoliert und in Kombination mit anderen Anfällen	11 (13%)	2 (3%)	0,037 ⁺
psychomotorische Anfälle isoliert und in Kombina- tion mit anderen Anfällen	27 (32%)	10 (16%)	0,047 ⁺
Zahl der Anfallstypen			
nur ein Anfallstyp	53	36	n.s.
zwei Anfallstypen	31	25	n.s.
drei Anfallstypen	0	2	n.s.
Dauer der Anfallsfreiheit/ Epilepsiedauer	0,41 ± 0,28 (0,01-1,0)	0,54 ± 0,22 (0,15-1,0)	0,005 ⁺⁺
Anfallsrezidive			
mit Rezidiv	21	25	n.s.
ohne Rezidiv	63	34	n.s.

* Fisher-Test

** Wilcoxon-Test

Tab. 9: Vergleich weiterer klinischer Daten von Patienten
mit initial- oder erhaltungstherapeutischen Plas-
makonzentrationen

Deutliche Unterschiede zeigen die beiden Patienten-
gruppen in der Anfallshäufigkeit (Tab. 10). Bereits im
ersten Jahr der Epilepsie wiesen Patienten mit erhal-
tungstherapeutischen Plasmakonzentrationen eine um 72%
niedrigere mittlere Frequenz aller Anfälle auf (Signi-
fikanzniveau: 0,5%). Ähnlich unterschiedlich ist die
mittlere Frequenz aller Anfälle im Jahr vor der Behand-
lung im Klinikum Charlottenburg. Vergleicht man die
Frequenzen nur der Grand mal-Anfälle, welche isoliert
oder in Kombination mit Auren, Absencen oder Impulsiv-
Petit mal aufgetreten sind, so zeigen sich im ersten
Jahr vor der Behandlung im Klinikum Charlottenburg
keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tab. 10).

Erwartungsgemäß, bedingt durch die Gruppeneinteilung,
hatten die Patienten mit erhaltungstherapeutischen
Plasmakonzentrationen im Jahr vor der Bestimmung der
ersten Plasmakonzentration sowie im Jahr vor dem
letzten Anfall weniger Anfälle.

Patienten mit initial- und erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen			
Anfallsfrequenzen aller Anfälle außer Auren, Absencen und Impulsiv-Petit mal	initial- (n_1)	erhaltungs- (n_2)	P
Im ersten Jahr der Epilepsie ($n_1=74, n_2=58$)	39,9 (0-300)	11,1 (0-300)	0,001*
Im Jahr vor hiesiger Behandlung ($n_1=67, n_2=50$)	46,5 (1-300)	27,7 (0-300)	0,005*
Im Jahr vor Bestimmung der ersten Plasmakonzen- tration ($n_1=63, n_2=52$)	42,4 (0-300)	3,4 (0-30)	0,000001*
Im Jahr vor letztem Anfall** ($n_1=66, n_2=55$)	39,6 (0-300)	5,1 (0-50)	0,000001*
Anfallsfrequenzen nur der Grand mal-Anfälle, die isoliert oder in Kom- bination mit Auren, Absencen oder Impulsiv-Petit mal auftraten			
Im ersten Jahr der Epilepsie ($n_1=40, n_2=45$)	14,1 (0-144)	5,4 (1-50)	n.s.
Im Jahr vor hiesiger Behandlung ($n_1=36, n_2=40$)	13,5 (1-120)	6,5 (0-50)	n.s.
Im Jahr vor Bestimmung der ersten Plasmakonzen- tration ($n_1=33, n_2=41$)	12,9 (0-120)	2,4 (0-20)	0,0001*
Im Jahr vor letztem Anfall** ($n_1=33, n_2=44$)	10,2 (0-120)	4,7 (0-50)	0,001*

*Wilcoxon-Test

**Beim letztmalig aufgetretenen Anfall sind alle Anfallsarten berücksichtigt.
Ein Patient galt erst als anfallsfrei, wenn er keine Anfälle, auch keine Auren,
Absencen und Impulsiv-Petit mal mehr hatte.

Tab. 10: Vergleich der Anfallsfrequenzen von Patienten mit initial- oder erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen

4.3.2 Vergleich der initialtherapeutischen und der erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen derselben Patienten

Bei 28 der 84 Patienten mit initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen fiel im Verlauf der Behandlung die Plasmakonzentration unter den initialtherapeutischen Wert. Von diesen 28 Patienten hatten 8 Rezidive und 20 Patienten blieben anfallsfrei. 11 der anfallsfrei gebliebenen Patienten blieben auch dann noch anfallsfrei, nachdem ihren Plasmakonzentration auf bzw. unter den vormals bekannten subtherapeutischen Wert gefallen war (Tab. 11).

Antiepi- leptikum	sub- Plasmakonzentrationen	initial- therapeutische Plasmakonzentrationen ($\mu\text{g/ml}$)	erhaltungs- Plasmakonzentrationen ($\mu\text{g/ml}$)	Zeit ¹⁾ (Monate)
DPH	35,0	46,0	32,5	9
DPH	15,1	15,1	8,8	18
DPH	11,0	15,8	6,2	15
DPH	5,5	8,0	3,0	58
DPH	32,0	34,0	23,7	42
Phb	21,8	30,0	20,0	40
Phb	14,0	26,0	13,0	18
Phb	22,0	28,0	18,2	4
Phb	20,0	15,0	5,9	27
Phb	21,5	17,5	4,3	30
Phb	34,0	42,0	34,0	27
Mittelwert	21,1	25,2	15,4	26,2
$\pm$ SD	$\pm$ 9,1	$\pm$ 11,6	$\pm$ 10,6	$\pm$ 15,1

¹⁾ Intervall zwischen Bestimmung der initial- und der erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentration (Monate)

Tab. 11: Vergleich der initial- und der erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen derselben Patienten

5. DISKUSSION

5.1. Therapeutische Plasmakonzentrationen

Im Vergleich zu den in der Literatur angegebenen Bereichen der therapeutischen Plasmakonzentrationen liegen in der vorliegenden Arbeit die initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen von Phenytoin und Phenobarbital in einem größeren Bereich (Tab. 12).

Antiepi- leptikum	Initialtherapeutische Plasmakonzentrationen	Angaben in der Literatur
	Mittelwert (Bereich) ug/ml	
Phenytoin	18,0 (3 - 50)	15 (3 - 20)
Phenobarbital	24,5 (3 - 43)	20 (10 - 40)
Carbamazepin	6,5 (4,8 - 9,7)	4 (4 - 12)

Tab. 12: Vergleich der in der Literatur genannten therapeutischen Plasmakonzentrationen mit den in dieser Untersuchung ermittelten initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen

Eine Übersicht über bisherige Untersuchungen von therapeutischen Plasmakonzentrationen von Phenytoin, Phenobarbital und Carbamazepin geben die Tabellen 13 bis 21.

Bei den Patienten aller in den Tabellen 13 bis 21 aufgeführten Studien sind in den meisten Fällen initialtherapeutische Plasmakonzentrationen bestimmt worden, während in der Untersuchung von Borofsky et al. (1972) 30

der 40 Patienten sowie alle Patienten von Oller-Daurella et al. (1977) schon vor Beginn der Studien anfallsfrei waren und somit definitionsgemäß erhaltungstherapeutische Plasmakonzentrationen aufwiesen (5, 36). Aus den Untersuchungen von Deonna et al. (1975), Loiseau et al. (1977) und Watanabe et al. (1977) geht leider nicht hervor, ob es sich um initial- oder erhaltungstherapeutische Plasmakonzentrationen handelt (12, 29, 57). In der Arbeit von Schmid⁺ und Janz (1977) wird erstmals zwischen einer erhaltungstherapeutischen und einer initialtherapeutischen Plasmakonzentration unterschieden (49).

Obwohl von allen Autoren die Beobachtung gemacht wurde, daß erhebliche Unterschiede therapeutischer Plasmakonzentrationen von Patient zu Patient bestehen, hat bisher keine Untersuchung belegt, welche klinischen Parameter der Epilepsien der Patienten für diese individuellen Unterschiede verantwortlich sind.

Hinweise darauf, daß Patienten mit höheren Anfallsfrequenzen vor der Behandlung und mit fokalen Anfällen bzw. mit Epilepsien mit generalisierten und fokalen Momenten höhere therapeutische Plasmakonzentrationen aufweisen, geben die Studien von Lund (1974), Norell, Lilienberg und Gamstorp (1976) und von Schmidt und Janz (1977). In keiner Untersuchung jedoch finden sich Angaben darüber, ob Ätiologie und Dauer der Epilepsie und ein pathologischer neurologischer und psychiatrischer Befund des Patienten maßgebliche Faktoren für die Höhe der therapeutischen Plasmakonzentration sein könnten.

<u>Phenytoin</u>	Buchthal et al. 1960	Borofsky et al. 1972
Therapeutische Plasmakonzentrationen (µg/ml)	10 - 20	5 - 20
Zahl der Patienten	80 Erwachsene	40 Kinder
Zahl der Patienten, die vor Beginn der Studie schon anfallsfrei waren	0	30
Art der Anfälle	Grand mal	k.A.
Ätiologie	k.A.	k.A.
Mittlere Dauer der Epilepsien	k.A.	k.A.
Zahl der Anfälle im Jahr vor der Behandlung	12 - 300 Grand mal	k.A.
Definition des Therapieeffekts	Reduktion der Anfallsfrequenz um mindestens 50%	k.A.
Monotherapie oder Kombinationstherapie	Kombinationstherapie mit Phenobarbital	höchstens 8 Patienten mit Kombinationsthe- rapie

Tab. 13: Therapeutische Plasmakonzentrationen von Phenytoin (I)

<u>Phenytoin</u>	Umd 1974	Norell et al. 1975
Therapeutischen Plasmakonzentrationen (µg/ml)	10 - 20	12 - 25
Zahl der Patienten	32 Erwachsene	109 Kinder
Zahl der Patienten, die vor Beginn der Studie schon anfallsfrei waren	0	2
Art der Anfälle	14 Pat.: primär generalisierte Grand mal mit Absencen oder Impulsiv-Petit mal 18 Pat.: sekundär generalisierte Grand mal und psychomotorische Anfälle	67 Pat.: Grand mal 9 Pat.: Grand mal und kleine Anfälle 33 Pat.: nur kleine Anfälle
Ätiologie	26 Pat.: unbekannt 6 Pat.: symptomatisch	k.A.
Mittlere Dauer der Epilepsien	9 (1 - 38) Jahre	k.A.
Zahl der Anfälle im Jahr vor Behandlung	5,8 Grand mal	28 Pat.: 1 Anfall 31 Pat.: 2-3 Anfälle 50 Pat.: mehr als insgesamt 3 Anfälle
Definition des Therapieeffekts	14 Pat wurden innerhalb von 3 Jahren anfallsfrei 16 Pat. hatten eine statistisch signifikante Reduktion der Anfallsfrequenz	2 Wochen vor und 3 Monate nach Bestimmung der Plasmakonzentration anfallsfrei
Monotherapie oder Kombinationstherapie	16 Pat. wurden zusätzlich mit Phenobarbital oder Carbamazepin behandelt	39 Pat. wurden zusätzlich mit anderen Antiepileptika behandelt

Tab. 14: Therapeutischen Plasmakonzentrationen von Phenytoin (II)

<u>Phenytoin</u>	Deonna et al. 1975	Reynolds et al. 1976
Therapeutische Plasmakonzentrationen (µg/ml)	3 - 10	10 - 20
Zahl der Patienten	20 Erwachsene	31 Erwachsene
Zahl der Patienten, die vor Beginn der Studien schon anfallsfrei waren	k.A.	0
Art der Anfälle	k.A.	17 Pat.: primär gene- ralisierte Grand mal 14 Pat.: fokale An- fälle
Ätiologie	k.A.	k.A.
Mittlere Dauer der Epilepsien	k.A.	Neuerkrankungen
Zahl der Anfälle im Jahr vor Behandlung	k.A.	13,6 Grand mal 82,0 psychomotorische Anfälle
Definition des Therapieeffekts	Reduktion der Anfallsfrequenz um mindestens 80%	Anfallsfreiheit wäh- rend eines Beobach- tungszeitraums von im Mittel 14,7 (6 - 30) Monaten
Monotherapie oder Kombinationstherapie	Kombinationstherapie mit Phenobarbital	Monotherapie

Tab. 15: Therapeutische Plasmakonzentrationen von Phenytoin (III)

Phenytoin

Schmidt und Janz
1977

Therapeutischen Plasmakonzentrationen (µg/ml)	16,1 ± 5,7	7,8 ± 5,5
Zahl der Patienten	15 Erwachsene	32 Erwachsene
Zahl der Patienten, die vor Beginn der Studie schon anfallsfrei waren	0	32
Art der Anfälle	6 Pat.: primär generalisierte Grand mal 5 Pat.: psychomotorische Anfälle 4 Pat.: einfache fokale Anfälle	Grand mal
Ätiologie	k.A.	k.A.
Mittlere Dauer der Epilepsien	12,2 Jahre	11,1 Jahre
Zahl der Anfälle im Jahr vor Behandlung	41,5 ± 91,8	0
Definition des Therapieeffekts	Anfallsfreiheit über einen Zeitraum, der länger war als das mittlere anfallsfreie Intervall im Jahr vor Anfallsfreiheit	
Monotherapie oder Kombinationstherapie	Monotherapie	Monotherapie

Tab. 16: Therapeutische Plasmakonzentrationen von Phenytoin (IV)

<u>Phenobarbital</u>	Buchthal et al. 1968	Watanabe et al. 1977
Therapeutische Plasmakonzentrationen (µg/ml)	10 (3 - 22)	25,2 ± 3,2
Zahl der Patienten	11 Erwachsene	20 Erwachsene
Zahl der Patienten, die vor Beginn der Studie schon anfallsfrei waren	0	k.A.
Art der Anfälle	10 Pat.: Grand mal 1 Pat.: Grand mal und psychomotori- sche Anfälle	k.A.
Ätiologie	k.A.	k.A.
Mittlere Dauer der Epilepsien	k.A.	k.A.
Zahl der Anfälle im Jahr vor Behandlung	12-48 Grand mal	k.A.
Definition des Therapieeffekts	Anfallsfreiheit wäh- rend eines Beobach- tungszeitraums von 3 - 11 Wochen	6 Monate ohne Anfälle
Monotherapie oder Kombinationstherapie	Monotherapie	Phenobarbital oder Primidon in Kombina- tion mit Phenytoin

Tab. 17: Therapeutische Plasmakonzentrationen von Phenobarbital (I)

<u>Phenobarbital</u>	Oller-Daurella et al. 1977	Loiseau et al. 1977	Lockman et al. 1979
Therapeutische Plasmakonzentrationen (µg/ml)	18,3	11 - 25	19,8 ± 2,7 (16,9 - 25,8)
Zahl der Patienten	34 Erwach- sene	77 Erwach- sene	12 Neugebo- rene
Zahl der Patienten, die vor Beginn der Studie schon anfallsfrei waren	34	k.A.	0
Art der Anfälle	primäre und sekundäre Grand mal	k.A.	Neugeborenen- krämpfe
Ätiologie	k.A.	k.A.	k.A.
Mittlere Dauer der Epilepsien	k.A.	k.A.	-
Zahl der Anfälle im Jahr vor Behandlung	0	k.A.	-
Definition des Therapieeffekts	Anfalls- freiheit von länger als 5 Jahren	k.A.	Sistieren der Anfälle
Monotherapie oder Kombinationstherapie	Monotherapie	Phenobarbital oder Primidon in Kombina- tion mit Phenytoin	Monotherapie

Tab. 18: Therapeutische Plasmakonzentrationen von Phenobarbital (II)

Phenobarbital

Schmidt und Janz
1977

Therapeutische Plasmakonzentrationen (µg/ml)	39,5 ± 15,9	25,2 ± 12,7
Zahl der Patienten	15 Erwachsene	17 Erwachsene
Zahl der Patienten, die vor Beginn der Studie schon anfallsfrei waren	0	17
Art der Anfälle	7 Pat.: primär genera- lisierte Grand mal 5 Pat.: psychomotori- sche Anfälle 1 Pat.: einfache foka- le Anfälle 2 Pat.: Absenzen	Grand mal
Ätiologie	k.A.	k.A.
Mittlere Dauer der Epilepsien	16 Jahre	20 Jahre
Zahl der Anfälle im Jahr vor Behandlung	5,0 ± 5,7	0
Definition des Therapieeffekts	Anfallsfreiheit über einen Zeitraum, der länger war als das mittlere anfallsfreie Intervall im Jahr vor Anfallsfreiheit	
Monotherapie oder Kombinationstherapie	Monotherapie vorwiegend mit Primidon	

Tab. 19.: Therapeutischen Plasmakonzentrationen von Phenobarbital (III)

<u>Carbamazepin</u>	Dam et al. 1975	Kutt et al. 1975
Therapeutische Plasmakonzentrationen (µg/ml)	4 - 9	3 - 8
Zahl der Patienten	117 Erwachsene	12 Erwachsene
Zahl der Patienten, die vor Beginn der Studie schon anfallsfrei waren	0	0
Art der Anfälle	22 Pat.: Grand mal 44 Pat.: Grand mal und psychomotorische Anfälle 51 Pat.: psychomoto- rische Anfälle	3 Pat.: Grand mal und psychomotorische Anfälle 9 Pat.: psychomotori- sche Anfälle
Ätiologie	43 Pat.: unbekannt 18 Pat.: hereditär 56 Pat.: symptomatisch	k.A.
Mittlere Dauer der Epilepsien	1 - 8 Jahre	mindestens 3 Jahre
Zahl der Anfälle im Jahr vor Behandlung	k.A.	k.A.
Definition des Therapieeffekts	Reduktion der Anfallsfrequenz	Reduktion der Anfalls- frequenz um mindes- tens 50%
Monotherapie oder Kombinationstherapie	Kombinationstherapie mit Phenytoin und Phenobarbital	Kombinationstherapie Phenytoin, Phenobar- bital oder Primidon

Tab. 20: Therapeutische Plasmakonzentrationen von Carbamazepin (I)

<u>Carbamazepin</u>	Monaco et al. 1976
Therapeutische Plasmakonzentrationen (µg/ml)	4 - 10
Zahl der Patienten	15
Zahl der Patienten, die vor Beginn der Studie schon anfallsfrei waren	0
Art der Anfälle	1 Pat.: primär generalisierte Grand mal 4 Pat.: sekundär generalisierte Grand mal 7 Pat.: sekundär generalisierte Grand mal mit Absenzen 2 Pat.: sekundär generalisierte Grand mal und psychomotorische Anfälle 1 Pat.: sekundär generalisierte Grand mal, psychomotorische Anfälle und Absenzen
Ätiologie	k.A.
Mittlere Dauer Dauer der Epilepsien	k.A.
Zahl der Anfälle im Jahr vor Behandlung	50 - 100
Definition des Therapieeffekts	Reduktion der Anfallsfrequenz um mindestens 60%
Monotherapie oder Kombinationstherapie	Kombinationstherapie mit Phenytoin und Phenobarbital

Tab. 21: Therapeutische Plasmakonzentrationen von Carbamazepin (II)

5.2 Gründe für die individuellen Unterschiede der therapeutischen Plasmakonzentrationen

Der Unterschied zwischen den in dieser Arbeit festgestellten und den in der Literatur angegebenen Bereichen der therapeutischen Plasmakonzentration von Phenytoin und Phenobarbital könnte auf die von Patient zu Patient unterschiedliche Schwere der Epilepsie, auf einer zusätzlichen Gabe weiterer Antiepileptika oder anderer Medikamente, auf eine Toleranzentwicklung, eine individuell verschiedene Plasmaeweißbindung, auf Unterschiede in der Definition des Therapieeffekts und schließlich auch auf Laborfehler zurückzuführen sein.

5.2.1 Schwere der Epilepsie

a) Definition

Die Schwere der Epilepsie wird definiert durch den Therapieverlauf. Eine Epilepsie ist mild, falls der Patient unter medikamentöser Behandlung anfallsfrei wird, ohne durch Nebenwirkungen der Antiepileptika beeinträchtigt zu werden. Dagegen ist die Epilepsie als schwer anzusehen, wenn die Frequenz der Anfälle trotz adäquater antiepileptischer Therapie nicht wesentlich abnimmt.

Für die Behandlung eines Patienten mit Epilepsie ist es sicherlich von großer Bedeutung, wenn sich die Information über die Schwere der Epilepsie nicht erst katamnestisch aus dem klinischen Verlauf gewinnen läßt, sondern schon zu Beginn der Behandlung anhand der anamnestischen Daten und der klinischen Befunde eine zuverlässige Voraussage über einen günstigen oder ungünstigen Verlauf der

Epilepsie zu treffen ist. Der folgende Abschnitt gibt eine Übersicht über in der Literatur angegebene klinische Faktoren, welche mit einer guten oder schlechten Prognose verbunden sind und somit als Maß für die Schwere der Epilepsie dienen können.

b) Klinische Parameter für die Schwere der Epilepsie

Anfallsfrequenz

Unter den die Prognose und damit die Schwere der Epilepsie bestimmenden klinischen Parametern ist zuallererst die Zahl und die Frequenz der Anfälle vor der Behandlung zu nennen. Schon im letzten Jahrhundert nahm Gowers an, daß jeder vorangegangene Anfall das Auftreten erneuter Anfälle erleichtert. Nach seinen sorgfältigen Beobachtungen ist der Therapieerfolg um so geringer, je höher die Zahl der Anfälle vor der Behandlung ist (14).

Neuere Untersuchungen von Lund (1974), Schmidt et al. (1980), Shorvon und Reynolds (1982), Reynolds et al. (1983) und Schmidt (1983) bestätigen Gowers Vermutung.

Lund beobachtete drei Jahre lang den Verlauf der Epilepsien von 32 Patienten mit primär generalisierten Grand mal ($n = 14$) oder mit psychomotorischen Anfällen und sekundär generalisierten Grand mal ($n = 18$). 16 Patienten wurden ausschließlich mit Phenytoin behandelt, die übrigen 16 Patienten erhielten zusätzlich Phenobarbital oder Carbamazepin. Unter einer Phenytoin-Plasmakonzentration von 15 $\mu\text{g/ml}$ waren im dritten Beobachtungsjahr 14 Patienten anfallsfrei, während 18 Patienten noch durchschnittlich 3 Grand mal-Anfälle und somit schwerere Epilepsien

mit schlechterer Prognose hatten. In der Tat waren bei den nicht anfallsfrei gewordenen Patienten zu Beginn der Studie die Grand mal-Anfälle in einer zweimal höheren Frequenz aufgetreten als bei den anfallsfrei gewordenen Patienten. Lund gibt aber keine Auskunft darüber, wieviel Patienten aus beiden Gruppen mit mehr als einem Antiepileptikum behandelt wurden und ob sich die Patienten beider Gruppen noch in anderen klinischen Daten unterscheiden haben (31).

In einer retrospektiven Studie haben Schmidt et al. 1983 den klinischen Verlauf und die Prognose der Epilepsien von 152 Patienten mit psychomotorischen Anfällen mit und ohne Grand mal untersucht. Alle 152 Patienten sind in den Jahren 1950 - 1980 von D. Janz mit ausschließlich einem Antiepileptikum mit einer Dosis von mindestens 300 mg Phenytoin, 1000 mg Primidon, 200 mg Phenobarbital oder 800 mg Carbamazepin behandelt worden. Anhand der Art und Frequenz der Anfälle wurden die 152 Patienten in vier Gruppen aufgeteilt: erstens in Patienten mit ausschließlich psychomotorischen Anfällen (n = 32), zweitens in Patienten mit psychomotorischen und seltenen, insgesamt nicht mehr als fünf Grand mal-Anfällen (n = 38), drittens in Patienten mit psychomotorischen und mit höchstens elfmal pro Jahr aufgetretenen Grand mal-Anfällen (n = 37), sowie schließlich viertens in Patienten mit psychomotorischen Anfällen und häufigen Grand mal mit einer Frequenz von einem Grand mal-Anfall pro Monat und mehr (n = 45). Als anfallsfrei wurde ein Patient klassifiziert, wenn er mindestens zwei Jahre keine Anfälle, einschließlich Auren, mehr hatte.

Während eines mittleren Beobachtungszeitraums von zehn Jahren wurden 79% der Patienten mit psychomotorischen und seltenen Grand mal-Anfällen und nur 44% der Patienten mit psychomotorischen und häufigen Grand mal-Anfällen anfallsfrei ($P < 0,05$). Da die Patienten beider Gruppen sich nicht hinsichtlich der Frequenz der psychomotorischen Anfälle und anderer klinischer Daten unterschieden, so ist bei Patienten mit psychomotorischen und Grand mal-Anfällen die Frequenz der Grand mal für die Prognose und Schwere der Epilepsie maßgebend (51).

In einer neueren Untersuchung von D. Schmidt (1983) wurden von 82 Patienten mit psychomotorischen Anfällen mit und ohne Grand mal unter hoher Dosierung der Antiepileptika mit Plasmakonzentrationen von 9 - 35 $\mu\text{g/ml}$ Phenytoin, 32 - 40 $\mu\text{g/ml}$ Phenobarbital oder 8 $\mu\text{g/ml}$ Carbamazepin sowie 25 $\mu\text{g/ml}$ Phenobarbital und 4 $\mu\text{g/ml}$ Carbamazepin 18 Patienten anfallsfrei. Die Frequenz aller Anfälle im Jahr vor der Behandlung war bei diesen Patienten statistisch signifikant niedriger im Vergleich zu 31 Patienten, deren Anfallsfrequenz trotz hoch dosierter Antiepileptika unverändert hoch blieb bzw. sogar noch anstieg ($P < 0,0001$). Die übrigen 33 Patienten wiesen unter der Behandlung lediglich eine Reduktion der Anfallsfrequenz um weniger ($n = 21$) bzw. mehr als 75% ($n = 12$) im Vergleich zur Anfallsfrequenz im Jahr vor der Behandlung auf. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der beiden vorangegangenen Studien erweist sich hier nicht die Grand mal-Frequenz sondern die Frequenz aller Anfälle, der psychomotorischen wie auch der Grand mal, als klinischer Parameter für die Prognose und Schwere der Epilepsie. Neben der hohen Anfallsfrequenz von mindestens einem Anfall pro Tag hatten die 64 nicht anfallsfreien Patienten ein gehäuftes Auftreten der Anfälle in Clustern an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen, häufiger den Anfällen vorangehende Auren und depressive und psychotische Episoden in der Anamnese (52).

Shorvon und Reynolds berichteten 1982 von 88 Patienten mit zuvor unbehandelten Epilepsien, von denen 72 mit Plasmakonzentrationen von 40 - 80 $\mu\text{mol/l}$ Phenytoin und 16 - 32 $\mu\text{mol/l}$ Carbamazepin anfallsfrei wurden. Die 16 nicht anfallsfreien Patienten wiesen im Jahr vor der Behandlung höhere Frequenzen von Grand mal und fokalen Anfällen auf, hatten häufiger fokale Anfälle und Kombinationen von Grand mal mit psychomotorischen Anfällen, häufiger symptomatische Epilepsien und einen pathologischen psychiatrischen Befund. Statistisch signifikant war jedoch nur der Unterschied hinsichtlich des psychiatrischen Befundes (53).

In ihrer neuesten Untersuchung weisen Reynolds et al. darauf hin, daß neben der Anfallsfrequenz vor Behandlung auch die Dauer des Intervalls von dem Beginn der Epilepsie bis zur therapeutisch erzielten Anfallsfreiheit die Prognose und damit die Schwere der Epilepsie beeinflußt. Von 105 Patienten mit gerade erst beginnenden und bisher unbehandelten Epilepsien wiesen während eines Zeitraums von 10 Jahren insgesamt 92% anfallsfreie Perioden von mindestens einem Jahr auf. Jedoch wurden nur 77% aller Patienten, die während des ersten Jahres der Behandlung noch Anfälle hatten, und nur 42% der Patienten, welche auch noch im zweiten Jahr der Behandlung Anfälle hatten, mindestens ein Jahr anfallsfrei. Aus dieser Beobachtung ziehen die Autoren den Schluß, daß mit längerem Intervall vom Auftreten des ersten Anfalls bis zum Beginn der Anfallsfreiheit auch eine ungünstigere Prognose gestellt werden muß und daß die Behandlung der Epilepsie umso erfolgversprechender ist, je früher sie einsetzt (41).

Das gemeinsame Ergebnis dieser Untersuchungen ist, daß Patienten mit höheren Anfallsfrequenzen im Jahr vor der Behandlung eine ungünstigere Prognose und somit eine schwerere Form der Epilepsie aufweisen. Es werden jedoch auch noch andere klinische Faktoren wie Art der Anfälle, Ätiologie und Dauer der Epilepsie und der neurologische und psychiatrische Befund des Patienten genannt, welche mit einer guten oder schlechten Prognose der Epilepsie verbunden sind. Über einen Zusammenhang dieser Faktoren mit der Schwere der Epilepsie berichten die folgenden Studien von Rodin (1968), Rodin et al. (1982), Janz (1972) und Janz et al. (1982).

Anfallsart, neurologischer und psychiatrischer Befund, Ätiologie und Dauer der Epilepsie

In seinem Buch über die Prognose von Patienten mit Epilepsie (1968) berichtet Rodin über die Ergebnisse zweier Untersuchungen. In der ersten ergab eine über einen Zeitraum von fünf Jahren erfolgte Beobachtung von 122 Patienten (32 Kinder und 90 Patienten aller Altersgruppen), daß häufige Verletzungen infolge von Grand mal-Anfällen, mehr als ein Anfallstyp bei ein und demselben Patienten, eine lange Dauer der Epilepsie, psychomotorische Anfälle sowie das Auftreten der Anfälle in Clustern über einige Tage hinweg gefolgt von mehreren Wochen anhaltenden anfallsfreien Perioden und zahlreiche Veränderungen im EEG zu Beginn und während der Behandlung die wichtigsten klinischen Parameter waren, worin sich die Patienten, welche unter der Behandlung weiterhin Anfälle hatten, von denen mit anfallsfreien Perioden von mindestens zwei Jahren (33%) unterschieden. Dieses Ergebnis bestätigt auch die zweite Untersuchung, in welcher die klinischen Verläufe und die klinischen Daten von 245 Patienten mit Epilepsien,

die mindestens drei Wochen lang stationär beobachtet worden waren, ausgewertet wurden. Patienten, die während der stationären Behandlung nicht anfallsfrei wurden, wiesen neben den schon genannten klinischen Parametern zusätzlich noch eine höhere Anfallsfrequenz vor der Behandlung auf im Vergleich zu den Patienten, die gleich zu Beginn ihres stationären Aufenthaltes anfallsfrei wurden und es auch bis zu ihrer Entlassung blieben (43).

Von 166 Patienten der Studie von Rodin et al. (1982) wurden trotz im sogenannten therapeutischen Bereich liegender Plasmakonzentrationen von Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin und Valproinsäure nur 36 Patienten anfallsfrei. Im Vergleich zu diesen hatten die 130 nicht anfallsfreien Patienten häufiger fokale Anfälle, einen pathologischen neurologischen Befund, ein Auftreten der Anfälle in Clustern und im EEG eine langsame Hintergrundaktivität als Zeichen eines diffusen Hirnschadens sowie sogenannte spezifische epileptische Potentiale. Kombinationen von mindestens zwei der genannten Faktoren bei einem Patienten waren statistisch signifikant mit einem verminderten Ansprechen des Patienten auf die antiepileptische Therapie korreliert (44).

In der retrospektiven Studie von Janz (1972) ergab die Untersuchung der klinischen Verläufe der Epilepsien von 535 Patienten, welche in den Jahren 1953, 1957 und 1961 in der Neurologischen Klinik der Universität Heidelberg behandelt worden waren das folgende Ergebnis. Die Prognose, ausgedrückt in dem prozentualen Anteil der anfallsfreien Patienten, war am besten bei Patienten mit Epilepsien hereditärer Genese (63%) und mit isolierten Grand mal (69%), am schlechtesten dagegen bei Patienten mit traumatischen Epilepsien (35%) und mit Kombinationen von Grand mal mit psychomotorischen Anfällen (32%).

Ein Vergleich klinischer Daten von 178 anfallsfreien Patienten mit denen von 181 nicht anfallsfreien Patienten ergab, daß jene vor Behandlung niedrigere Grand mal-Frequenzen und eine Epilepsie von kürzerer Dauer hatten als die nicht anfallsfreien Patienten. Über die statistische Signifikanz dieser Aussagen werden jedoch keine Angaben gemacht (18).

In einer neueren Arbeit von Janz et al. (1981) über die Anfallsfreiheit nach Beginn der medikamentösen Behandlung und über die Rückfallprognose während und nach Reduktion der Antiepileptika an 574 Patienten mit Epilepsien hatten Patienten mit primär generalisierten Epilepsien (72%) und mit ausschließlich Grand mal-Anfällen (84%) die beste Prognose. Bei 64% der Patienten mit generalisierten Epilepsien traten Rezidive auf, davon nur bei 25% der anfallsfreien Patienten mit Impulsiv-Petit mal und bei 58% der anfallsfreien Patienten mit ausschließlich Grand mal. Dagegen wurden nur 52% der Patienten mit fokalen Anfällen anfallsfrei (Rückfallquote: 65%). Die schlechteste Prognose wiesen die Patienten mit psychomotorischen Anfällen mit und ohne Grand mal-Anfälle auf, von denen 58% (52% mit Grand mal) anfallsfrei wurden, wobei bei 87% (52% mit Grand mal) der anfallsfrei gewordenen Patienten während und nach der Reduktion der Antiepileptika Rezidive auftraten (19).

Fasst man die Ergebnisse dieser Untersuchungen zusammen, so ergibt sich, daß Patienten mit höheren Anfallsfrequenzen im Jahr vor der Behandlung, mit fokalen besonders aber psychomotorischen Anfällen, mit Epilepsien traumatischer Genese und mit einem zusätzlichen pathologischen neurologischen oder psychiatrischen Befund eine schwerere Form der Epilepsie aufweisen als Patienten mit generalisierten Epilepsien mit reinen Grand mal-Anfällen, hereditärer Genese und niedrigeren Anfallsfrequenzen im Jahr vor der Behandlung der Epilepsie.

c) Therapeutische Plasmakonzentrationen und
Schwere der Epilepsie

Über einen Zusammenhang zwischen Höhe der therapeutischen Plasmakonzentration und Schwere der Epilepsie gibt es bisher nur eine experimentelle und einige wenige klinische Studien.

In der experimentellen Studie von KUTT et al. (1968) über die antiepileptische Wirkung von Phenytoin bei Katzen zeigten die Autoren im ersten Teil, daß die Phenytoinkonzentration im Blut und Hirngewebe der Tiere zu der intravenös injizierten Phenytoindosis direkt proportional war. Im zweiten Teil der Studie berichten die Autoren über die Ergebnisse eines Versuchs an 20 mit Pentobarbital oder Chloralhydrat anaesthesierten Katzen, bei denen durch intrakortikale Gaben von Penicillin fokale epileptische Anfälle ausgelöst wurden. Intravenös verabreichtes Phenytoin erwies sich bei allen 20 Katzen als therapeutisch wirksam. Die durch eine Penicillinkonzentration von bis zu 500 000 IE/ml hervorgerufenen Anfälle sistierten unter einer Phenytoindosis von 10 - 15 mg/kg, wogegen aber die anfallsspezifischen intrakortikal gemessenen Spitzenpotentiale unverändert blieben. Das Ausbleiben der Anfälle trotz der unverändert hohen kortikalen Aktivität unter Phenytoin war den Autoren ein Hinweis dafür, daß Phenytoin an distal der kortikalen Dendriten gelegenen Neuronen eine anfallshemmende Wirkung hat. Wichtigstes Ergebnis dieser Studie jedoch war, daß die durch eine Penicillinkonzentration von 100 000 IE/ml ausgelösten und nach einer intravenösen Gabe von 10 - 15 mg/kg Phenytoin unterdrückten Anfälle durch eine weitere Erhöhung der intrakortikalen Penicillinkonzentration auf 200 000 IE/ml reproduzierbar waren und nach einer erneuten intravenösen Gabe von 10 - 15 mg/kg Phenytoin (Gesamtdosis also 20 - 30 mg/kg) wieder sistierten. In dieser Reihenfolge

lies sich der Versuch zwei- bis dreimal bis zu einer intrakortikalen Penicillinkonzentration von insgesamt einer Million IE/ml wiederholen. Die Phenytoindosis, bei welcher keine Anfälle mehr auftraten, bzw., entsprechend dem Ergebnis des ersten Teils der Studie, die therapeutische Plasmakonzentration von Phenytoin, war also zu der anfallsauslösenden intrakortikalen Penicillinkonzentration direkt proportional, wenn allerdings dieselbe nicht mehr als eine Million IE/ml betrug, und somit abhängig von der Schwere der Epilepsie (22).

In einer zu dieser experimentellen parallel durchgeführten klinischen Studie von Wallis et al. (1968) hatten von insgesamt 31 Patienten mit akuten Epilepsien symptomatischer Genese (Grand mal-Status, Epilepsia partialis continua und Anfallsserien von kleinen und großen motorischen Anfällen von mindestens zwei Anfällen in der Stunde) nach Gabe von Phenytoin unter einem einheitlich festgelegten Dosierungsschema 16 Patienten innerhalb der folgenden 24 Stunden keine Anfälle mehr, während 2 Patienten eine deutliche Abnahme der Anfallsfrequenz aufwiesen und 13 Patienten weiterhin Anfälle in unverminderter Häufigkeit hatten. Bei ähnlich hohen Plasmakonzentrationen (13 - 26 $\mu\text{g/ml}$, ein Patient mit 33 $\mu\text{g/ml}$) wiesen die Patienten der letzten Gruppe schwere cerebrale Erkrankungen und Schäden wie akutes subdurales Hämatom, Hirnabszess und bakterielle Meningitis mit einer katamnestisch weit schlechteren Prognose auf. Das Ausbleiben eines Therapieerfolgs bei diesen Patienten führten die Autoren entsprechend den Beobachtungen in der vorangegangenen Studie auf die Schwere der zugrundeliegenden hirnorganischen Schädigungen und somit auf die Schwere der Epilepsien zurück. Offen jedoch bleibt, ob nicht bei höheren Plasmakonzentrationen wenigstens einige der Patienten Anfallsfreiheit erreicht haben würden (56).

In der schon erwähnten Studie von Lund (1974) wiesen 16 Patienten, die zu Phenytoin noch als weiteres Antiepileptikum Phenobarbital und/oder Carbamazepin erhielten, vor und während des Beobachtungszeitraums von drei Jahren eine doppelt so hohe Frequenz der Grand mal-Anfälle als die 16 Patienten mit Phenytoin-Monotherapie auf und hatten somit eine schwerere Form der Epilepsie. Beide Patientengruppen hatten unter gleich hohen Plasmakonzentrationen von Phenytoin von Jahr zu Jahr eine Reduktion der Anfallsfrequenz von etwa 50%. Da jedoch die Patienten mit Kombinationstherapie mit steigenden Plasmakonzentrationen von Phenytoin und unter konstanter Dosierung der zusätzlichen Antiepileptika eine Reduktion der Grand mal-Frequenz aufwiesen, so ist anzunehmen, daß sie von Beginn der Behandlung an nicht die für die Anfallsfreiheit optimale Phenytoindosis erhalten hatten und bei diesen Patienten mit schwereren Epilepsien der gleiche Therapieeffekt (Reduktion der Grand mal-Frequenz um 50%) ohne die zusätzlichen Antiepileptika auch allein mit höheren Plasmakonzentrationen von Phenytoin erzielt worden wäre (31).

109 Kinder mit ausschließlich Grand mal - Anfällen (n = 67), mit Grand mal und kleinen Anfällen (n = 9) sowie mit ausschließlich kleinen Anfällen (n = 33), von denen 70 nur Phenytoin und 39 Phenytoin und ein zweites Antiepileptikum erhielten, wurden in der Untersuchung von Norell et al. (1975) nach der Häufigkeit ihrer Anfälle in drei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe bildeten 28 Kinder mit sogenannten milden Epilepsien, bei denen vor Beginn der Behandlung insgesamt nur ein Anfall aufgetreten war; die zweite Gruppe 31 Kinder mit mäßig schweren Epilepsien, d.h. mit zwei bis drei vor der Behandlung aufgetretenen Anfällen; und die dritte Gruppe wurde aus 50 Kindern mit schweren Epilepsien gebildet, die vor und während der Behandlung mehr als drei Anfälle

hatten. Unabhängig vom Verlauf der Epilepsie jedes einzelnen Kindes definierten nun die Autoren eine Plasmakonzentration von Phenytoin als therapeutisch, wenn mindestens zwei Wochen vor und drei Monate nach der Bestimmung der Phenytoin-Plasmakonzentration keine Anfälle aufgetreten waren. Auf diese Weise konnten bei ein und demselben Patienten mehr als eine therapeutische Plasmakonzentration von Phenytoin bestimmt werden. Insgesamt wurden bei den 109 Patienten nur 187 Bestimmungen durchgeführt. So waren bei den Kindern mit milden Epilepsien 34 von insgesamt 37 bestimmten Plasmakonzentrationen und in der Gruppe der Kinder mit als mäßig schwer definierten Epilepsien 36 von insgesamt 47 Plasmakonzentrationen nach obiger Definition therapeutisch, während bei den Kindern mit schweren Epilepsien nur 29 von 103 Plasmakonzentrationen als therapeutisch bestimmt werden konnten. Die meisten therapeutischen Plasmakonzentrationen lagen in einem Bereich von 12 - 25 µg/ml. Dieses Ergebnis veranlaßte die Autoren zu der Vermutung, daß die Höhe der therapeutischen Plasmakonzentration in dieser Arbeit in einem Zusammenhang mit der Schwere der Epilepsie stehe. Neben der Tatsache aber, daß etwa ein Drittel der Kinder zu Phenytoin noch ein weiteres Antiepileptikum erhalten hatten und aus der Untersuchung nicht hervorgeht, wieviel Kinder aus der jeweiligen Gruppe mit mehr als einem Antiepileptikum behandelt worden waren, ist ein zweiter Einwand zu der Methode dieser Untersuchung, ob nicht die Dauer der für die Definition der therapeutischen Plasmakonzentration erforderlichen anfallsfreien Periode von dreieinhalb Monaten zu kurz gewählt ist und die Mehrzahl der Patienten der beiden ersten Gruppen auch schon ohne Medikamente anfallsfreie Perioden dieser Dauer aufgewiesen hätten (35).

Schmidt und Janz (1977) definierten eine Epilepsie als primär mild, wenn insgesamt nicht mehr als vier Grand mal aufgetreten waren, oder als sekundär mild geworden, wenn entweder eine anfallsfreie Periode von mindestens zwei Jahren vorlag oder eine im Laufe der Behandlung vorgenommene Dosisreduktion zu keinem Rezidiv geführt hat. Von 173 Patienten mit Epilepsie waren 79 anfallsfrei, wobei ein Patient als anfallsfrei galt, wenn er eine anfallsfreie Periode aufwies, die länger war als das mittlere anfallsfreie Intervall im Jahr vor der Untersuchung. Bei 30 der 79 mit ausschließlich einem einzigen Antiepileptikum (Phenytoin, Phenobarbital oder Primidon) behandelten Patienten konnten initialtherapeutische Plasmakonzentrationen von Phenytoin ($n = 15$) und Phenobarbital ($n = 15$) ermittelt werden. Bei den übrigen 49 Patienten, welche schon zweieinhalb bis viereinhalb Jahre vor Bestimmung der ersten Plasmakonzentration keine Anfälle mehr hatten, wurden erhaltungstherapeutische Plasmakonzentrationen von Phenytoin ($n = 32$) und Phenobarbital ($n = 17$) bestimmt. Im Gegensatz zu den Patienten mit initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen wiesen diese Patienten primär oder sekundär milde Epilepsien auf. Und tatsächlich waren ihre erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen mit im Mittel $7,9 \pm 5,5 \mu\text{g/ml}$ Phenytoin und $25,2 \pm 12,7 \mu\text{g/ml}$ Phenobarbital statistisch signifikant niedriger als die initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen ($16,06 \pm 5,7 \mu\text{g/ml}$ Phenytoin, $39,5 \pm 15,7 \mu\text{g/ml}$ Phenobarbital) der 30 Patienten, deren Epilepsien nicht mild waren (49).

Diese und noch weitere Untersuchungen von Kutt und Mc Dowell (1968) und Kutt et al. (1972) haben eine direkte Abhängigkeit der therapeutischen Plasmakonzentration von der Schwere der Epilepsie zwar nahegelegt, bewiesen wurde dieser Zusammenhang bisher jedoch nicht.

d) Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung

Die vorliegende Arbeit hat erstmals systematisch anhand des Kollektivs aller Patienten mit Epilepsie, welche seit 1973 in der Neurologischen Abteilung des Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin behandelt werden und während dieser Zeit unter Monotherapie und Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Phenytoin, Phenobarbital oder Carbamazepin für mindestens ein Jahr keine Anfälle hatten, belegt, daß Patienten mit hohen initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen im ersten Jahr der Epilepsie, im Jahr vor der Behandlung, im Jahr vor der Bestimmung der ersten Plasmakonzentration und im Jahr vor dem letzten Anfall eine statistisch signifikant höhere mittlere Frequenz aller Anfälle (Auren, Absenzen und Impulsiv-Petit mal ausgenommen) sowie im ersten Jahr der Epilepsie und im Jahr vor der Behandlung eine statistisch signifikant höhere mittlere Grand mal-Frequenz hatten als Patienten mit niedrigeren initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen.

Obwohl sich die mittleren Anfallsfrequenzen im ersten Jahr der Epilepsie statistisch nicht signifikant von denjenigen im Jahr vor der Behandlung und im Jahr vor der Bestimmung der ersten Plasmakonzentration sowie auch nicht von denen im Jahr vor dem letzten Anfall unterscheiden und es daher nicht von Bedeutung ist, welches Jahr man für die Bestimmung der mittleren Anfallsfrequenzen wählt, so ist es aber dennoch am zweckmäßigsten, die Anfallsfrequenz im Jahr vor der Behandlung zu bestimmen, da die Patienten mit hohen und niedrigen initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen hierin den deutlichsten Unterschied mit der statistisch höchsten Signifikanz aufweisen.

Neben den höheren Anfallsfrequenzen im Jahr vor der Behandlung haben Patienten mit hohen initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen auch statistisch signifikant häufiger Epilepsien symptomatischer Genese mit fokalen Anfällen und weisen somit Epilepsien schwererer Form auf als Patienten mit niedrigen initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen.

Im Gegensatz zu den Patienten mit initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen konnte zwischen Patienten mit hohen und niedrigen erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen hinsichtlich der Schwere der Epilepsien kein statistisch gesicherter Unterschied festgestellt werden. Die Patienten mit hohen erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen wiesen jedoch etwas - aber nicht statistisch signifikant - höhere Anfallsfrequenzen auf.

5.2.2 Kombinationstherapie

Die Frage, ob bei einer Kombination von mehreren Antiepileptika niedrigere therapeutische Plasmakonzentrationen der einzelnen Medikamente im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie wirksam sind, ist bisher noch nicht hinreichend beantwortet.

In der bisher einzigen Untersuchung zu dieser Frage von Schmidt (1977) wiesen 18 Patienten mit Grand mal und fokalen Anfällen unter Kombinationstherapie von Phenytoin und Phenobarbital, welche unter langsamer und schrittweiser Erhöhung der Dosis von jeweils einem oder beiden Medikamenten gleichzeitig anfallsfrei wurden, im Mittel um 33% niedrigere therapeutische Plasmakonzentrationen von Phenobarbital auf im Vergleich zu den therapeutischen Plasmakonzentrationen von 15 Patienten mit Grand mal oder fokalen Anfällen, welche ausschließlich unter Phenobarbi-

tal anfallsfrei wurden. Ob und inwieweit sich die Patienten beider Gruppen hinsichtlich anderer klinischer Parameter, welche die Höhe der therapeutischen Plasmakonzentration bestimmen, unterscheiden, wurde in dieser Studie nicht untersucht (48).

Im Gegensatz zu den meisten bisherigen Untersuchungen über therapeutische Plasmakonzentrationen von Phenytoin, Phenobarbital und Carbamazepin, in denen die Patienten mit mehr als einem Antiepileptikum behandelt worden waren (Tabellen 13 - 21), ist in der vorliegenden Arbeit ein möglicher Einfluß anderer zusätzlicher Antiepileptika auf die Höhe der therapeutischen Plasmakonzentration ausgeschlossen, da alle 147 Patienten mit nur einem einzigen Antiepileptikum behandelt worden waren.

5.2.3 Plasmaeiweißbindung

Erniedrigt sich die Plasmaeiweißbindung eines Antiepileptikum, so erhöht sich sein freier, nicht an Eiweiß gebundener und pharmakologisch wirksamer Anteil im Plasma, so daß eine therapeutische Wirkung schon bei einer niedrigeren Gesamtkonzentration des freien wie gebundenen Anteils im Plasma auftreten könnte. Nachgewiesen wurde ein solcher Zusammenhang bislang jedoch nicht.

Während individuelle Schwankungen der Plasmaeiweißbindung bei Phenobarbital und Carbamazepin infolge ihres hohen ungebundenen Anteils von 50 bzw. 70% der Gesamtkonzentration im Plasma keine Bedeutung haben (50, 54), ist bei Phenytoin mit einer hohen Plasmaeiweißbindung von etwa 90% und einem entsprechend niedrigen freien Anteil unter bestimmten physiologischen und pathologischen Be-

Bedingungen eine erhebliche Erhöhung des freien Anteils im Plasma beobachtet worden (15, 37). So hat man bei Neugeborenen, bei Schwangeren im letzten Trimenon und bei Patienten mit Leber- und Nierenkrankheiten eine Erniedrigung der Plasmaeiweißbindung von Phenytoin festgestellt, was zum Teil auf eine niedrigere Albuminkonzentration im Plasma oder auf eine Erhöhung des mit Phenytoin am Eiweißbindungsort konkurrierenden Bilirubins zurückgeführt werden kann (37). Daneben sind Änderungen der Plasmaeiweißbindung von Phenytoin auch im Zusammenhang mit der Veränderung der Triglycerid- und Lipoproteinkonzentration beschrieben worden, ohne daß hierfür bisher ausreichende Erklärungen vorliegen (15).

Abgesehen von diesen Ausnahmen ist bei internistisch gesunden Patienten mit Epilepsie die interindividuelle Variationsbreite der Plasmaeiweißbindung von Phenytoin gering und hat somit auf die Höhe der therapeutischen Plasmakonzentration keinen entscheidenden Einfluß (1, 33, 37, 59). Bei keinem der Patienten der vorliegenden Untersuchung lagen obengenannte Hinweise auf eine verminderte Eiweißbindung von Phenytoin vor.

5.2.4 Andere Medikamente

Weiterhin können individuelle Unterschiede der therapeutischen Plasmakonzentration von Antiepileptika durch zusätzliche Medikamente mit einer hohen Plasmaeiweißbindung verursacht sein, wobei diese Einflüsse, wie oben erwähnt, nur für Phenytoin mit hoher Plasmaeiweißbindung nicht aber für Phenobarbital und Carbamazepin von Bedeutung sind (50, 54).

So ist von einigen Medikamenten mit hoher Plasmaeiweißbindung wie Phenylbutazon, Acetylsalicylsäure, Tolbutamid und Valproinsäure bekannt, daß sie durch Verdrängung am Eiweißbindungsort den freien Anteil von Phenytoin erhöhen (37). Bislang ist jedoch eine derartige Interaktion mit klinischer Relevanz für den Therapieeffekt nicht beschrieben worden. Auch haben Einflüsse anderer Medikamente auf die Höhe der therapeutischen Plasmakonzentrationen von Phenytoin für die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit keine Bedeutung, insofern als Patienten mit zusätzlich verordneten internistischen Medikamenten unter den Patienten mit hohen und mit niedrigen therapeutischen Plasmakonzentrationen mit gleicher Häufigkeit vertreten waren.

5.2.5 Toleranzentwicklung

Im Gegensatz zu einer allerdings sehr begrenzten Toleranzentwicklung hinsichtlich der sedativen Nebenwirkungen von Phenobarbital ist eine solche hinsichtlich der therapeutischen Wirkung von Phenytoin, Phenobarbital und Carbamazepin bislang nicht bekannt geworden (4, 8, 10, 27).

5.2.6 Definition des Therapieeffektes

Schließlich könnten unterschiedliche Definitionen der Anfallsfreiheit für die Unterschiede der therapeutischen Plasmakonzentrationen in verschiedenen Untersuchungen von Bedeutung sein.

a) Literaturangaben

Buchthal et al. (1960) definierten in ihrer Studie eine Plasmakonzentration als therapeutisch, wenn der Patient eine Reduktion der Anfallsfrequenz von mindestens 50% aufwies (6). In der Studie von Lund (1974) wurden 14 von 32 Patienten im dritten Beobachtungsjahr anfallsfrei, während die übrigen 18 Patienten lediglich eine im Vergleich zum Vorjahr signifikante Reduktion der Grand mal-Frequenz aufwiesen (31). Norell et al. (1975) bestimmten Plasmakonzentrationen als therapeutisch, sobald der Patient mindestens zwei Wochen vor und drei Monate nach der Bestimmung keine Anfälle hatte (35). 23 der 31 Patienten in der Studie von Reynolds et al. (1976) waren während des ganzen Beobachtungszeitraums anfallsfrei. Jedoch war dieser von Patient zu Patient sehr unterschiedlich lang und lag in einem Bereich von 6 bis 30 Monaten (40). Die Patienten der Studie von Schmidt und Janz (1977) wurden als anfallsfrei klassifiziert, wenn sie anfallsfreie Perioden aufwiesen, die länger als das mittlere anfallsfreie Intervall im Jahr vor der Beobachtung waren (49).

Diese aus der Literatur angeführten Beispiele sollen zeigen, wie unterschiedlich die Begriffe Anfallsfreiheit bzw. Anfallskontrolle, welche ja der Definition der therapeutischen Plasmakonzentration zugrunde liegen, angewandt werden, so daß diese unterschiedlichen Definitionen

des Therapieeffektes nicht nur von Studie zu Studie, sondern auch innerhalb einer Studie notwendig zu individuell unterschiedlich hohen therapeutischen Plasmakonzentrationen führen müssen (Tabellen 13 - 21).

b) Definition des Therapieeffektes in der vorliegenden Untersuchung

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Patient als anfallsfrei klassifiziert, wenn er mindestens ein Jahr keine Anfälle, auch keine Auren, Absencen und Impulsiv-Petit mal mehr hatte.

Patienten mit hohen und niedrigen initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen unterschieden sich in der Länge der anfallsfreien Perioden in Relation zur Dauer der Epilepsie und somit hinsichtlich des Therapieeffektes nicht. Hingegen wiesen Patienten mit erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen definitionsgemäß in Relation zur Dauer der Epilepsie längere anfallsfreie Perioden auf als die Patienten mit initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen.

c) Initial- und erhaltungstherapeutische
Plasmakonzentrationen

Dafür, daß die initialtherapeutische Plasmakonzentrationen fast doppelt so hoch sind wie die erhaltungstherapeutischen, gibt es zwei mögliche Gründe:

1. Die Patienten mit erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen hatten zu Beginn ihrer Erkrankung schwerere Epilepsien, welche im Laufe der Behandlung sekundär milde geworden sind oder
2. Sie hatten schon zu Beginn primär milde Epilepsien

Vergleicht man die klinischen Daten der Patienten mit initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen mit denen der Patienten mit erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen, so zeigt sich, daß letztere schon im ersten Jahr der Epilepsie und im Jahr vor der Behandlung statistisch signifikant niedrigere Anfallsfrequenzen aufwiesen und statistisch signifikant weniger Patienten unter ihnen fokale Anfälle und einen pathologischen neurologischen Befund hatten. Die Patienten mit erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen hatten also schon von Anfang an primär milde Epilepsien.

Die Hypothese, daß die erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen niedriger als die initialtherapeutischen sind, weil bei Patienten mit erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen im Laufe der Behandlung die Schwere der Epilepsien abgenommen hat und die Epilepsien sekundär mild geworden sind, konnte somit in dieser Arbeit nicht belegt werden. Daß man aber berechtigt ist, dieser Hypothese auch weiterhin nachzugehen, zeigen die Plasmakonzentrationsverläufe von 11 Patienten, welche nach einer mittleren anfallsfreien Periode

von 26 Monaten erhaltungstherapeutische Plasmakonzentrationen aufwiesen, die niedriger waren als die subtherapeutischen Plasmakonzentrationen vor Beginn der Anfallsfreiheit (Tabelle 11).

5.2.7 Laborfehler

Neben der täglichen internen Qualitätskontrolle nimmt, wie schon erwähnt, das Antiepileptika-Labor zur externen Qualitätskontrolle einmal monatlich am Ringversuch Prof. Richens, London teil (s. S. 8). Laborfehler bei der Bestimmung der Plasmakonzentrationen, welche auf die Ergebnisse dieser Untersuchung einen Einfluß haben könnten, sind daher nicht anzunehmen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Von allen in der Epilepsieambulanz der Abteilung für Neurologie des Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin und den von Prof. Janz behandelten Patienten mit Epilepsie wurden diejenigen Patienten ausgewählt, bei welchen erstens seit Februar 1973 im Laufe ihrer Behandlung unter Monotherapie mindestens drei steady state Plasmakonzentrationen von jeweils einem der drei Antiepileptika Phenytoin, Phenobarbital und Carbamazepin bestimmt worden waren und welche zweitens während ihrer Behandlung mindestens ein Jahr keine Anfälle hatten.

Es konnten insgesamt 147 Patienten für diese Untersuchung nach diesen Kriterien ausgewählt werden.

Diejenige Plasmakonzentration, bei der ein Patient erstmals anfallsfrei wurde, wurde als initialtherapeutische Plasmakonzentration definiert. Dabei galt ein Patient als anfallsfrei, wenn er mindestens ein Jahr keine Anfälle einschließlich Auren, Absencen und Impulsiv-Petit mal hatte. Bei Patienten, die bereits vor der Bestimmung der ersten Plasmakonzentration anfallsfrei waren, wurde als erhaltungstherapeutische Plasmakonzentration die niedrigste Plasmakonzentration bestimmt, unter welcher der Patient anfallsfrei geblieben war.

Initialtherapeutische Plasmakonzentrationen wurden bei 84 Patienten bestimmt, davon bei 53 Patienten von Phenytoin (Mittelwert: 18 µg/ml, Bereich: 3 - 50 µg/ml), bei 20 Patienten von Phenobarbital (Mittelwert: 25 µg/ml, Bereich: 3 - 43 µg/ml) und bei 11 Patienten von Carbamazepin (Mittelwert: 6,5 µg/ml, Bereich: 4,8 - 9,7 µg/ml).

Diese 84 Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Patienten mit initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen von mindestens 15 µg/ml Phenytoin, von mindestens 25 µg/ml Phenobarbital und von mehr als 6 µg/ml Carbamazepin wurden zusammengefaßt zu einer Gruppe von 50 Patienten mit sogenannten hohen initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen, während 34 Patienten mit therapeutischen Plasmakonzentrationen, die unter diesen Werten lagen, eine Gruppe von Patienten mit sogenannten niedrigen initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen bildeten.

Der Vergleich der klinischen Daten von Patienten mit hohen und Patienten mit niedrigen initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen ergab folgende statistisch signifikanten Unterschiede. Unter den Patienten mit niedrigen initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen waren häufiger Patienten mit generalisierten Epilepsien unbekannter, nicht symptomatischer Ätiologie, mit Grand mal als alleinigen Anfallstyp und seltener Patienten mit psychomotorischen Anfällen. Auch wiesen die Patienten mit niedrigen initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen statistisch signifikant niedrigere Anfallsfrequenzen hinsichtlich aller Anfälle sowohl im ersten Jahr der Epilepsie und im Jahr vor der Behandlung im Klinikum Charlottenburg wie auch im Jahr vor der Bestimmung der ersten Plasmakonzentration und im Jahr vor dem letzten Anfall und ebenso auch niedrigere Frequenzen nur der Grand mal-Anfälle im ersten Jahr der Epilepsie und im Jahr vor der Behandlung im Klinikum Charlottenburg auf.

Bei den übrigen 63 Patienten wurden erhaltungstherapeutische Plasmakonzentrationen bestimmt. Die erhaltungstherapeutischen Plasmakonzentrationen waren etwa um die Hälfte niedriger als die initialtherapeutischen und entsprachen den niedrigen initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen. Dementsprechend hatten die Patienten mit

erhaltungstherapeutischen und die Patienten mit niedrigen initialtherapeutischen Plasmakonzentrationen ähnlich niedrige Anfallsfrequenzen im ersten Jahr der Epilepsie und im Jahr vor Behandlung im Klinikum Charlottenburg und ähnelten sich weiterhin in dem hohen Anteil an generalisierten Epilepsien unbekannter, nicht symptomatischer Ätiologie.

Die Höhe der therapeutischen Plasmakonzentration ist abhängig von den klinischen Daten der Epilepsie des Patienten. Patienten mit allgemein als prognostisch ungünstig angesehenen klinischen Daten wie einer hohen Anfallsfrequenz zu Beginn der Epilepsie oder vor Behandlung, mit fokalen Epilepsien und psychomotorischen Anfällen und mit Epilepsien symptomatischer Genese weisen höhere therapeutische Plasmakonzentrationen, unter denen sie anfallsfrei werden, auf als Patienten mit niedrigen Anfallsfrequenzen, generalisierten Epilepsien und Grand mal als alleinigen Anfallstyp.

Folgende in der Literatur angegebene andere mögliche Ursachen für die Unterschiede der therapeutische Plasmakonzentrationen wie Kombinationstherapie, unterschiedliche Definitionen von Anfallsfreiheit, sowie unterschiedliche Bestimmungsverfahren spielen in dieser Untersuchung keine wesentliche Rolle. Daher ist tatsächlich die Schwere der Epilepsie ein klinisch entscheidender Parameter für die Höhe der therapeutischen Plasmakonzentration.

7. LITERATUR

1. Barth, N., G. Alvan, O. Borga, F. Sjöqvist
Two-fold interindividual variation in plasma protein binding of phenytoin in patients with epilepsy.
Clin. Pharmacokinet. 1: 444 - 452, 1976
2. Bastiani R.J., R.C. Phillips, R.S. Schneider, E.F. Ullmann
Homogeneous immunochemical drug assays.
Am. J. Med. Tech. 39: 211 - 216, 1973
3. Bertilsson L.
Clinical pharmacokinetics of carbamazepine.
Clin. Pharmacokinet. 3: 128 - 143, 1978
4. Booker H.E.
Phenobarbital. Relation of plasma concentration to seizure control. Antiepileptic Drugs, edited by D.M. Woodbury, J.K. Penry and C.E. Pippenger.
Raven Press, New York 1982, S. 341 - 350.
5. Borofsky L.G., S. Louis, H. Kutt
Diphenylhydantoin in children, pharmacology and efficacy.
Neurology, Vol. 23: 967 - 972, 1973
6. Buchthal F., O. Svensmark, P.J. Schiller
Clinical and electroencephalographic correlations with serum levels of diphenylhydantoin.
Arch. Neurol. 2: 624 - 630, 1960
7. Buchthal F., O. Svensmark, H. Simonsen
Relation of EEG and seizures to Phenobarbital in serum.
Arch. Neurol. 19: 567 - 572, 1968

8. Buchthal F., M.A. Lennox- Buchthal
Diphenylhydantoin. Relation of anticonvulsant effect
to concentration in serum. Antiepileptic Drugs, edi-
ted by D.M. Woodbury, J.K. Penry and R.P. Schmidt.
Raven Press, New York 1972, S. 193 - 209
9. Cereghino J.J.
Serum carbamazepine concentration and clinical con-
trol. Advances in Neurology, Vol 11, edited by
J.K. Penry and D.D. Daly, Raven Press, New York,
1975, S. 309 - 330
10. Cereghino J.J.
Carbamazepine. Relation of plasma concentration to
seizure control.
Antiepileptic Drugs, edited by D.M. Woodbury,
J.K. Penry and C.E. Pippenger, Raven Press,
New York, 1982, S. 507 - 519
11. Dam M., A. Jensen, J. Christiansen
Plasma level and effect of carbamazepine in grand
mal and psychomotor epilepsy.
Acta Neurol. Scandinav. Suppl. Vol 75: 33 - 38, 1975
12. Deonna Th., G. de Crousaz, G. Magrini, P. Bechtel,
J.L. Schelling
Concentration plasmatique de phénytoïne chez les
épileptiques - intérêt pour le clinicien.
Schweiz med. Wschr. 105: 936 - 941, 1975
13. Deutsche Sektion der Internationalen Liga gegen
Epilepsie
71. Rundbrief, September 1981

14. Gowers, W.R.
Epilepsy and other convulsive diseases.
New York, William Wood & Co., 1885
15. Guelen P.J.M., L.G.J. Deimann
Influence of plasma lipids on the protein binding of
diphenylhydantoin and its clinical significance.
Antiepileptic Therapy: Advances in Drug Monitoring,
edited by S.I. Johannessen, P.L. Morselli,
C.E. Pippenger, A. Richens, D. Schmidt, H. Meinardi.
Raven Press, New York 1980, S. 185 - 193
16. Herpin T.
Du pronostic et du traitement curatif de l'épilepsie.
Paris, J.-B. Baillière, 1852
17. Janz D.
Die Epilepsien. Spezielle Pathologie und Therapie.
Tieme, Stuttgart, 1969
18. Janz D.
Results of long term treatment in epilepsy.
Rivista di Patologia nervosa e mentale 1972, S. 72 - 85
19. Janz D., A. Kern, H.-J. Mössinger, H.-U. Puhlmann
Rückfallprognose während und nach Reduktion der Me-
dikamente bei Epilepsiebehandlung.
In: Remschmidt H., Rentz R., Jungmann J., eds. Epi-
lepsie 1981, Stuttgart, Georg Thieme Verlag,
1983: 17 - 25
20. Kupferberg H.J.
Quantitative estimation of diphenylhydantoin, primi-
done und phenobarbital in Plasma by gas-liquid chro-
matographie.
Clin. Chim.-Acta 29: S. 283, 1970

21. Kutt H., F.Mc Dowell
Management of epilepsy with diphenylhydantoin sodium.
J.A.M.A. Vol. 203: 969 - 972, 1968
22. Kutt H., S.Louis, F. Mc Dowell
Intravenous diphenylhydantoin in experimental seizures.
I. Correlation of dose blood and tissue level in cats.
II. Effect on penicillin-induced seizures in the cat.
Arch. Neurol. Vol. 18: 465 - 477, 1968
23. Kutt H.,
Diphenylhydantoin. Relation of plasma levels to clinical control.
Antiepileptic Drugs edited by D.M. Woodbury, J.K. Penry and R.P. Schmidt. Raven Press, New York 1972, S. 211 - 218
24. Kutt H., J.K. Penry
Usefulness of blood levels of antiepileptic drugs.
Arch. Neurol. Vol 31: 283 - 288, 1974
25. Kutt H., G. Solomon, C. Wasterlain, H. Peterson, S. Louis, R. Carruthers
Carbamazepine in difficult to control epileptic out-patients.
Acta Neurol. Scandinav. Suppl. 60: 27 - 32, 1975
26. Kutt H.
Anticonvulsant blood levels in the management of epileptic patients.
Clin. Neuropharmacol. Vol. 3: 1 - 13, 1978

27. Kutt H.
Phenytoin. Relation of plasma concentration to seizure control.
Antiepileptic Drugs, edited by D.M. Woodbury, J.K. Penry and C.E. Pippenger.
Raven Press, New York 1982, S. 241 - 246
28. Lockman L.A., R. Kriel, D. Zaske, Th. Thompson, N. Virnig
Phenobarbital dosage for neonatal seizures.
Neurology 29: 1145 - 1449, 1979
29. Loiseau P., A. Brachet-Liermain, M. Legroux, J. Jogeix
Intérêt du dosage des anticonvulsivants dans le traitement des épilepsies.
Nouv. Presse méd. 6: 813 - 817, 1977
30. Louis S., H. Kutt, F. Mc Dowell
Modifikation of experimental seizures and anticonvulsant efficacy by peripheral stimulation.
Neurology Vol. 21: 329 - 336, 1971
31. Lund L.
Anticonvulsant effect of Diphenylhydantoin relative to plasma levels.
Arch. Neurol. Vol. 31: 289 - 294, 1974
32. Monaco F. et al.
Further observations on carbamazepine plasma levels in epileptic patients.
Neurology Vol 26: 936 - 943, 1976
33. Monks A.
Binding of phenytoin and valproic acid by human serum proteins.
Ph. D. Thesis, University of London, 1978

34. Morselli P.L., R. Franco-Morselli
Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs
in adults.
Pharmac. Ther. Vol. 10: 65 - 101, 1980
35. Norell E., G. Lilienberg, I. Gamstorp
Systematic determination of the serum phenytoin
level as an aid in the management of children
with epilepsy
Europ. Neurol. Vol. 13: 232 - 244, 1975
36. Oller-Daurella L., L. Oller, R. Pamies
Clinical, therapeutic and social status of epileptic
patients without seizures for more than five years.
In: Epilepsy, The Eighth International Symposium,
edited by J.K. Penry, Raven Press, New York 1977,
S. 69 - 75
37. Perucca E.
Plasma protein binding of phenytoin in health and
disease: relevance to therapeutic drug monitoring.
Therapeutic Drug Monitoring Vol. 2: 331 - 344, 1980
38. Porter R.J.
Clinical efficacy and use of antiepileptic drugs.
Antiepileptic Drugs, edited by D.M. Woodbury,
J.K. Penry and C.E. Pippenger. Raven Press,
New York 1982, S. 167 - 175
39. Prichard J.W.
Phenobarbital. Mechanism of action.
Antiepileptic Drugs, edited by D.M. Woodbury,
J.K. Penry and C.E. Pippenger. Raven Press,
New York 1982, S. 365 - 375

40. Reynolds E.H., D. Chadwick, A.W. Galbraith
One drug (phenytoin) in the treatment of epilepsy.
The Lancet, Mai 1, 1976, S. 923 - 926
41. Reynolds E.H., R.D.C. Elwes, S.D. Shorvon
Why does epilepsy become intractable?
The Lancet, October 22, 1983, S. 952 - 954.
42. Richens A.
Results of phenytoin quality control scheme.
Clinical Pharmacology of Antiepileptic Drugs, edited
by H. Schneider, D. Janz, C. Gardner-Thorpe, H. Mein-
nardi and A.L. Sherwin. Springer Berlin 1975, S. 293.
43. Rodin E.A.
The prognosis of patients with epilepsy.
Thomas, Springfield, Illinois, 1968
44. Rodin E.A., G. Klutke, S. Chayasirisobohn
Epileptic patients who are refractory to anticonvul-
sant medications.
Neurology Vol. 32, 1382 - 1384, 1982
45. Sachs L.
Angewandte Statistik
Springer, Heidelberg 1974, S. 230 und 288 ff
46. Schmidt, D.
Die Behandlung der Epilepsien mit Hilfe der Blut-
spiegelbestimmung
Nervenarzt 48: 183 - 196, 1977
47. Schmidt D., V. Goldberg, P.J.M. Guelen, S. Johannes-
sen, E. v.d. Kleijn et al.
Evaluation of a new immunoassay for determination of
phenytoin and phenobarbital: results of a European
collaborative control study.
Epilepsia 18: 367 - 374, 1977

48. Schmidt D.
Variation of therapeutic plasma concentrations of phenytoin and phenobarbital with the type of seizure and comedication.
Epilepsy, The Eighth International Symposium, edited by J.K. Penry, Raven Press, New York 1977, S. 219 - 221
49. Schmidt D., D. Janz
Therapeutic plasma concentrations of phenytoin and Phenobarbital.
Antiepileptic Drug Monitoring, edited by C. Gardner-Thorpe, D. Janz, H. Meinardi and C.E. Pippenger.
Pitman medical, Kent (U.K.) 1977, S. 214 - 225
50. Schmidt D.
Behandlung der Epilepsien.
Thieme Verlag, Stuttgart 1981
51. Schmidt D., J.J. Tsai, D. Janz
Generalized tonic-clonic seizures in patients with complex-partial seizures: natural history and prognostic relevance.
Epilepsia 24: 43 - 48, 1983
52. Schmidt D.
Prognosis of chronic epilepsy with complex partial seizures.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. (in press)
53. Shorvon S.D., E.H. Reynolds
Early prognosis of epilepsy.
Brit. Med. Journ. Vol. 285: 1699 - 1701, 11. Dez. 1982

54. Troupin A.S., P. Friel
Anticonvulsant level in saliva, serum and cerebrospinal fluid.
Epilepsia 16: 233, 1975
55. Troupin A.S.
Carbamazepine in epilepsy.
Clin. Neuropharmac. Vol. 3: 15 - 40, 1978
56. Wallis W., H. Kutt, F. Mc Dowell
Intravenous diphenylhydantoin in treatment of acute repetitive seizures.
Neurology Vol. 18: 513 - 525, 1968
57. Watanabe S., Kuyama C., S. Yokoyama et al.
Distribution of plasma phenobarbital, diphenylhydantoin and primidone levels in epileptic patients.
Folia Psychiatr. et Neurol. Jap. Vol. 13: 205 - 217, 1977
58. Woodbury D.M.
Phenytoin. Mechanism of action.
Antiepileptic Drugs, edited by D.M. Woodbury, J.K. Penry and C.E. Pippenger. Raven Press, New York 1982, S. 269 - 279
59. Yakobi A., J. Lampman, G. Levy
Frequency distribution of free warfarin and free phenytoin fraction values in serum of healthy human adults.
Clin. Pharmac. Ther. Vol. 21: 283 - 286, 1977

Danksagung

Für die Vergabe des Themas sowie für die hilfreichen Diskussionen danke ich Herrn Priv. Doz. Dr. med Dieter Schmidt sowie dem Leiter der Abteilung für Neurologie des Klinikum Charlottenburg Herrn Prof. Dr. med. Dieter Janz. Ganz besonders aber möchte ich Frau Ilse Einicke und Frau Marina Borowski für ihre tatkräftige Unterstützung und ihre Anteilnahme am Fortgang dieser Arbeit danken.

Ferdinand Haenel

Lebenslauf

Ich wurde am 13. Juli 1953 als Sohn des Dr. med. Ulrich Haenel und seiner Frau Dr. med. Ilse, geborene Immendörfer, in Mannheim geboren.

1960 - 1964	Grundschulausbildung in Mannheim, Ludwigshafen und Oberkirch/Baden
1964 - 1972	Am Grimmelshausengymnasium in Offenburg/Baden
1972	Abitur
Oktober 1972 - September 1976	Studium der Mathematik mit Fachrichtung Informatik an der Universität Freiburg mit dem Abschluß eines Baccalaureus für Mathematik
Oktober 1976	Einschreibung an der Freien Universität Berlin für das Studium der Humanmedizin
März 1979	Physikum
März 1981	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
August 1982	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Oktober 1983	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
November 1983	Approbation als Arzt

Ferdinand Haenel



